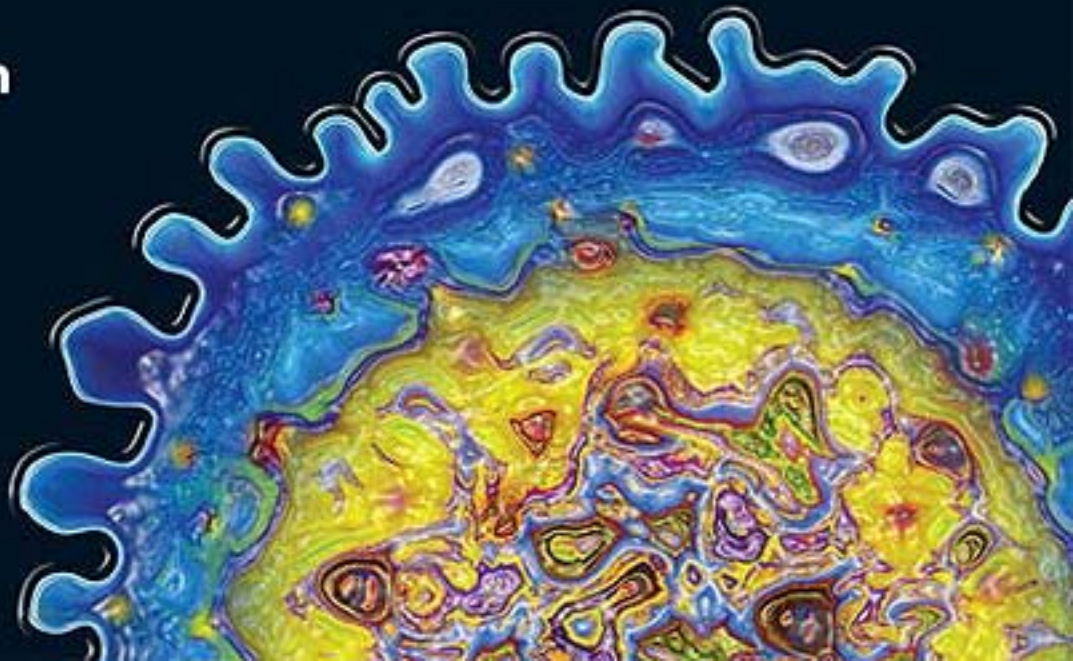
Sherris
MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Quinta edición

Kenneth J. Ryan
C. George Ray

Nafees Ahmad
W. Lawrence Drew
James J. Plorde



VISIT…

Sherris

MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Sherris

MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Quinta edición

Editores

KENNETH J. RYAN, MD

C. GEORGE RAY, MD

Traducción:
Susana Margarita Olivares Bari
Germán Arias Rebatet

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor de desarrollo: Manuel Bernal Pérez
Corrección de estilo: Luis A. Leñero Leal
Composición y formación: Arturo Rocha Hernández
Supervisora de producción: Ángela Salas Cañada

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

SHERRIS. MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

DERECHOS RESERVADOS © 2011, 2005 respecto a la segunda edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
A subsidiary of The McGraw-Hill Companies, Inc.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. No. 736

ISBN: 978-607-15-0554-5

Translated from the fifth English edition of:
Sherris Medical Microbiology
Copyright © 2010 by the McGraw-Hill Companies, Inc. New York, N.Y., U.S.A.
All Rights Reserved
ISBN: 978-0-07-160402-4

1234567890
Impreso en México

119876543210
Printed in Mexico

EDITORES

KENNETH J. RYAN, MD
Profesor Emérito de Patología y Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad de Arizona
Tucson, Arizona

C. GEORGE RAY, MD
Profesor Clínico de Patología y Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Arizona
Tucson, Arizona

CONSULTOR EDITORIAL

JOHN C. SHERRIS, MD, FRCPATH
Profesor Emérito
Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad de Washington
Seattle, Washington

AUTORES

NAFEES AHMAD, PHD
Catedrático de Inmunobiología
Departamento de Inmunobiología
Facultad de Medicina
Universidad de Arizona
Tucson, Arizona

JAMES J. PLORDE, MD
Profesor Emérito
Departamento de Medicina y Departamento de Ciencias de Laboratorio Clínico
Facultad de Medicina
Universidad de Washington
Seattle, Washington

W. LAWRENCE DREW, MD, PHD
Profesor de Ciencias de Laboratorio Clínico
Catedrático de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de California, San Francisco
Mount Zion Medical Center
San Francisco, California

Comité asesor para la revisión científica de la edición en español

Dra. B. Leticia Callejas Dávila
Coordinadora del Departamento de Microbiología
Presidente de Academia de Microbiología
Profesora Titular de Microbiología y Parasitología Médicas
Escuela Superior de Medicina, IPN

Dra. Estrella Cervantes García
Profesor de Microbiología
Departamento de Microbiología y Parasitología
Facultad de Medicina, UNAM

DC Mónica del Carmen García Serrano
Responsable de las cátedras de Biología Molecular y Microbiología
Coordinadora de Laboratorios, Escuela de Medicina
Universidad Latina de México, Celaya, Guanajuato, México

Dr. Enrique Hernández Ruiz
Profesor del Departamento de Fisiología
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara

Dr. Ismael F. Herrera Benavente
Jefe del Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

M. en C. Araceli Sánchez Martínez
Coordinadora de Laboratorios
Área de Ciencias de la Salud, Campus Querétaro,
Universidad del Valle de México

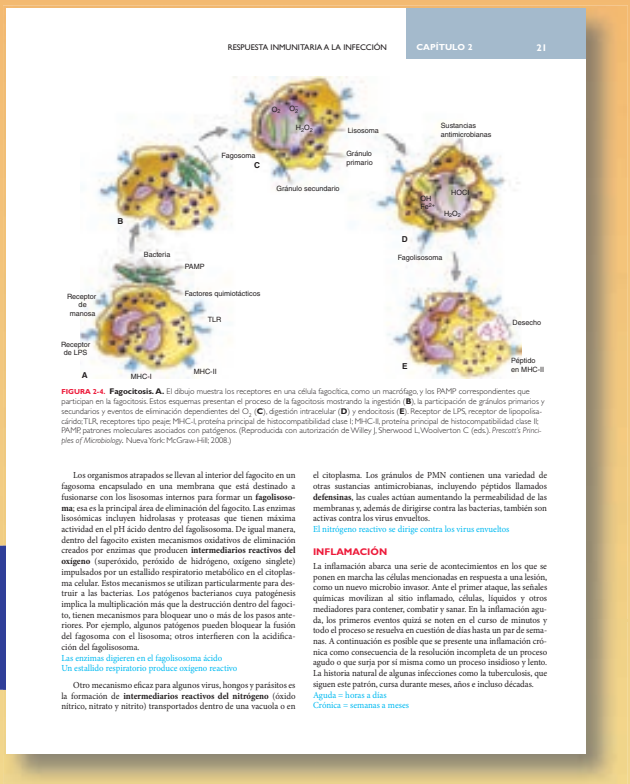
M. en C. Ma. Concepción Tello Zavala
Infectóloga Pediatra
Profesor Investigador Nivel V Facultad de Medicina de la UASLP
Maestría en Ciencias Biomédicas Básicas Universidad Pierre et Marie Curie Paris, Francia
Diplomada del Instituto Pasteur en Micología e Inmunología General y de las Infecciones

MSP Guillermina Valerdi Minor
Profesor de Tiempo completo
Titular de la cátedra Microbiología y Parasitología
Jefa del departamento de Agentes Biológicos
Facultad de Medicina
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Características principales de Sherris. Microbiología médica, 5ª Edición

- Sus **66 capítulos** describen de manera clara y sencilla las cepas de virus, bacterias, hongos y parásitos que pueden ocasionar las enfermedades infecciosas
- Las **secciones esenciales acerca de enfermedades virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias inician con nuevos capítulos** que detallan aspectos básicos de la biología, patogénesis y agentes antimicrobianos y que incluyen una presentación consistente que abarca el organismo, la enfermedad y los aspectos clínicos
- **Explicaciones** de la relación parásito-huésped, dinámica de la infección y respuesta del huésped
- Cada capítulo finaliza con **preguntas al estilo del examen USMLE (*United States Medical Licencing Exam*) y un caso clínico** relacionados con las principales enfermedades virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias
- Cuadros, fotografías e ilustraciones a **todo color**
- Las **Cápsulas clínicas** integran la esencia de la(s) enfermedad(es) ocasionada(s) por los patógenos de mayor importancia
- Las **Notas adicionales** destacan los puntos principales de cada párrafo para facilitar su revisión

Los nuevos elementos gráficos a todo color ilustran los conceptos importantes



RESPUESTA INMUNITARIA A LA INFECCIÓN CAPÍTULO 2 21

FIGURA 2-4. Fagocitosis. A. El dibujo muestra los receptores en una célula fagocítica, como un macrófago, y los PAMP correspondientes que participan en la fagocitosis. Estos esquemas presentan el proceso de la fagocitosis mostrando la ingestión (**B**), la participación de gránulos primarios y secundarios y eventos de eliminación dependientes del O_2 (**C**), digestión intracelular (**D**) y endocitosis (**E**). Receptor de LPS, receptor de lipopolisacárido; TLR, receptores tipo peaje; MHC-I, proteína principal de histocompatibilidad clase I; MHC-II, proteína principal de histocompatibilidad clase II; PAMP, patrones moleculares asociados con patógenos. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Los organismos atrapados se llevan al interior del fagocito en un fagosoma encapsulado en una membrana que está destinado a fusionarse con los lisosomas internos para formar un **fagolisosoma**; esa es la principal área de eliminación del fagocito. Las enzimas lisosómicas incluyen hidrolasas y proteasas que tienen máxima actividad en el pH ácido dentro del fagolisosoma. De igual manera, dentro del fagocito existen mecanismos oxidativos de eliminación creados por enzimas que producen **intermediarios reactivos del oxígeno** (superóxido, peróxido de hidrógeno, oxígeno singlete) impulsados por un estallido respiratorio metabólico en el citoplasma celular. Estos mecanismos se utilizan particularmente para destruir a las bacterias. Los patógenos bacterianos cuya patogénesis implica la multiplicación más que la destrucción dentro del fagocito, tienen mecanismos para bloquear uno o más de los pasos anteriores. Por ejemplo, algunos patógenos pueden bloquear la fusión del fagosoma con el lisosoma; otros interfieren con la acidificación del fagolisosoma.

Las enzimas digieren en el fagolisosoma ácido
Un estallido respiratorio produce oxígeno reactivo

Otro mecanismo eficaz para algunos virus, hongos y parásitos es la formación de **intermediarios reactivos del nitrógeno** (óxido nítrico, nitrato y nitrito) transportados dentro de una vacuola o en el citoplasma. Los gránulos de PMN contienen una variedad de otras sustancias antimicrobianas, incluyendo péptidos llamados **defensinas**, las cuales actúan aumentando la permeabilidad de las membranas y, además de dirigirse contra las bacterias, también son activas contra los virus envueltos.

El nitrógeno reactivo se dirige contra los virus envueltos

INFLAMACIÓN

La inflamación abarca una serie de acontecimientos en los que se ponen en marcha las células mencionadas en respuesta a una lesión, como un nuevo microbio invasor. Ante el primer ataque, las señales químicas movilizan al sitio inflamado, células, líquidos y otros mediadores para contener, combatir y sanar. En la inflamación aguda, los primeros eventos quizá se noten en el curso de minutos y todo el proceso se resuelva en cuestión de días hasta un par de semanas. A continuación es posible que se presente una inflamación crónica como consecuencia de la resolución incompleta de un proceso agudo o que surja por sí misma como un proceso insidioso y lento. La historia natural de algunas infecciones como la tuberculosis, que siguen este patrón, cursa durante meses, años e incluso décadas.

Aguda = horas a días
Crónica = semanas a meses

posible que las heces se vuelvan claras; los japoneses conocen a esta enfermedad como ***hakuri***, la "diarrea blanca". Se presenta fiebre, que suele ser baja. Los vómitos pueden persistir durante 1 a 3 días y la diarrea de 4 a 8 días. Las principales complicaciones son producto de la deshidratación grave, asociada en ocasiones con hipernatremia.
La deshidratación grave puede conducir a la muerte, en particular en lactantes muy pequeños y desnutridos
El periodo corto de incubación, el vómito y la diarrea líquida pueden conducir a la deshidratación

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección aguda por rotavirus se realiza en general por medio de la detección de las partículas virales o del antígeno en las heces durante la fase aguda de la enfermedad. Esto se puede lograr por examen directo de muestras en el microscopio electrónico o, de manera más conveniente, por medio de detección inmunológica del antígeno con métodos IEE.
El microscopio electrónico o la IEE detectan al virus

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No existe tratamiento específico para la infección por rotavirus. En casos graves se requiere reemplazo vigoroso de líquidos y electrólitos, lo cual puede salvar la vida del paciente. Los rotavirus son muy infecciosos y pueden diseminarse con rapidez dentro de las familias y en entornos institucionales. El control consiste en medidas rigurosas de higiene, incluyendo lavado cuidadoso de las manos y eliminación adecuada de las excreciones entéricas. Como ya se indicó, se han desarrollado vacunas con virus vivos atenuados o recombinados. En 2006, una vacuna recombinante oral con virus vivos bovinos y humanos obtuvo autorización para uso rutinario en EUA. Hasta la fecha, su eficacia después de una serie de tres dosis ha sido excelente y no han surgido preocupaciones relativas a seguridad. La primera dosis se administra a las 6 a 12 semanas de vida, con dos dosis subsiguientes a intervalos de 4 a 10 semanas. En la actualidad, una segunda vacuna oral con virus vivos atenuados está disponible en México, América Central y Sudamérica, al igual que en algunos países de Europa. Una de las ventajas es que se administra como una serie de dos dosis, en lugar de tres.
Existen vacunas con virus vivos atenuados o recombinantes, las cuales se recomiendan para uso en lactantes

CALICIVIRUS

Aunque los calicivirus fueron los primeros en asociarse de manera clara con los brotes de gastroenteritis, se sabe considerablemente menos sobre su biología que sobre la de los rotavirus. Se asociaron por primera vez con un brote ocurrido en Norwalk, Ohio, en 1968 y su papel se confirmó por medio de la producción de la enfermedad en voluntarios a quienes se administraron filtrados fecales. Por tal motivo, en un principio se le denominó **agente Norwalk**, y virus similares han recibido nombres como agente Hawai, agente del Condado Montgomery, agente Dichling y así sucesivamente.

Virología

Los virus son pequeñas partículas desnudas, con cápside icosaédrica, que contienen RNA positivo y que miden 27 a 38 nm de diámetro. Su apariencia es similar a la de los parvovirus de DNA y al virus de la hepatitis A (figura 15-3B). Se les clasifica como miembros de la familia Caliciviridae. En la actualidad, dentro de esta familia se reconocen dos géneros que causan diarrea: los *Norovirus* (prototipo de la familia) y los *Sapovirus*. Las partículas de los *Norovirus* son redondas, en tanto que las partículas de otros calicivirus tienen forma de estrella. Los calicivirus parecen ser sumamente resistentes; su infectividad persiste después de exposición al ácido, éter y calor (60 °C durante 30 minutos). No se les ha podido propagar de manera eficiente en cultivos celulares o de órganos.
Son virus RNA pequeños, redondos, desnudos, con cápside en forma de icosaedro, que son muy resistentes
Incluyen dos géneros: *Norovirus* y *Sapovirus*

A través de inmunomicroscopia electrónica se han demostrado cuando menos cuatro diferentes serotipos de *Norovirus* en el suero de pacientes afectados en estado convaleciente. El conocimiento de las características antigénicas y de la biología de estos virus se ha visto gravemente obstaculizado por la incapacidad actual para cultivarlos en el laboratorio y por su falta de patogenicidad conocida en animales.
Existen varios serotipos, pero aún no es posible cultivarlos

Infecciones por calicivirus

EPIDEMIOLOGÍA

Los brotes agudos en familias y comunidades son comunes y pueden ocurrir en cualquier temporada del año. Los norovirus han sido en particular un grave problema en ambientes cerrados, como cruceros, hospitales, casas de retiro y escuelas. A diferencia de los rotavirus, los calicivirus son causa mucho más común de enfermedad gastrointestinal en niños mayores y adultos. Esta diferencia en la predilección específica de la edad quizá se refleje en las encuestas serológicas, que han mostrado que la prevalencia de los anticuerpos se eleva en forma lenta, alcanzando cerca de 50% para la quinta década de vida, un notable contraste con la frecuente adquisición de anticuerpos contra rotavirus en los primeros años de vida. La transmisión es principalmente fecal-oral; los brotes también se han asociado con el consumo de agua contaminada y de mariscos y otros alimentos crudos.
Los brotes agudos ocurren en niños mayores y adultos
La transmisión es por vía fecal-oral

PATOGÉNESIS

Tanto la patogénesis como la patología son similares a las descritas para los rotavirus, excepto que aún no se han descrito aspectos enterotóxicos para los calicivirus. En general, los cambios en la mucosa se revierten al estado normal dentro de las dos semanas a partir del inicio de la enfermedad. La diseminación viral en las heces no dura por lo general más de 3 a 4 días.
No están presentes características enterotóxicas

INMUNIDAD

Los pacientes y los voluntarios infectados en procedimientos experimentales responden a la infección con la producción de anticuerpos humorales, que persisten de manera indefinida; no obstante, su

Las notas adicionales aceleran su revisión y destacan puntos de conocimiento indispensable

Nuevas consideraciones globales de gran importancia acerca de las enfermedades infecciosas

CAPÍTULO **5**

Emergencia y contagio global de las infecciones

La epidemiología, el estudio de la distribución de los determinantes de enfermedad y daño en la población humana, es una disciplina que incluye enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas. La mayoría de los estudios epidemiológicos de las enfermedades infecciosas se han concentrado en los factores que influyen en la adquisición y contagio, porque este conocimiento es esencial para el desarrollo de métodos de prevención y control. En ocasiones, los estudios epidemiológicos y la aplicación del conocimiento adquirido de ellos han sido esenciales para el control de las principales enfermedades epidémicas, como el cólera, la peste, la viruela, la fiebre amarilla y el tifo.

La comprensión de los principios de la epidemiología y del contagio de enfermedades es esencial para todo el personal médico, ya sea que trabajen con pacientes individuales o con la comunidad. La mayoría de las infecciones deben evaluarse en su entorno epidemiológico. Por ejemplo, ¿cuáles infecciones, en especial las virales, son frecuentes en la actualidad dentro de la comunidad? ¿El paciente ha viajado recientemente a un área de prevalencia especial de enfermedades? ¿Existe la posibilidad de una infección intrahospitalaria por una hospitalización reciente? ¿Cuál es el riesgo para la familia, compañeros de escuela y contactos laborales o sociales del paciente?

La concienciación reciente sobre las enfermedades infecciosas en surgimiento ha aumentado el reconocimiento de la importancia de la información epidemiológica. Unos cuantos ejemplos de estas infecciones identificadas en fechas recientes son las criptosporidiosis, el síndrome pulmonar por hantavirus y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) por coronavirus. Además, algunos patógenos conocidos han asumido nueva importancia epidemiológica en virtud de haber adquirido resistencia a los antimicrobianos (p. ej., los neumococos resistentes a la penicilina, enterococos resistentes a la vancomicina y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente).

Los factores que aumentan el surgimiento o resurgimiento de patógenos diversos incluyen:

- Movimientos poblacionales y la intrusión de los seres humanos y animales domésticos en nuevos hábitat, en particular las selvas tropicales.
- Deforestación, con desarrollo de nuevas tierras de cultivo y exposición de los agricultores y animales domésticos a nuevos artrópodos y patógenos primarios.
- Irrigación, en especial sistemas primitivos, que no controlan los artrópodos y organismos entéricos.
- Urbanización descontrolada, con poblaciones de vectores que se reproducen en agua estancada.
- Aumento en los viajes aéreos a grandes distancias, con contacto o transporte de vectores artrópodos y patógenos primarios.
- Agitación social, guerras civiles y desastres naturales importantes, que conducen a hambrunas y alteración de los sistemas sanitarios, programas de inmunización, etcétera.
- Cambio climático mundial.
- Evolución microbiana, que conduce a selección natural de agentes multirresistentes (p. ej., estafilococos resistentes a meticilina, nuevas cepas más virulentas del virus A de la influenza). En algunos casos, estos cambios pueden acelerarse en forma considerable por el uso indiscriminado de agentes antiinfecciosos.

Por supuesto, existen otros factores y todos ellos se discuten en este capítulo, al igual que su impacto relativo sobre los agentes infecciosos específicos que se describen en capítulos subsiguientes.

Las principales preocupaciones generales para el futuro son que las enfermedades infecciosas nuevas y a menudo inesperadas surgen (o en muchos casos simplemente vuelven a surgir) por cualquiera de las razones antes mencionadas. Aunque las tasas de mortalidad declinaron de manera notable durante gran parte del siglo XX (**figura 5-1**), en los últimos 24 años ha estado ocurriendo una alarmante tendencia al alza. La naturaleza global del problema se ilustra en la **figura 5-2**.

FUENTES Y COMUNICABILIDAD

Las enfermedades infecciosas en seres humanos pueden ser producto de patógenos exclusivos de los humanos, como *Shigella*; ser producidas por organismos ambientales, como *Legionella pneumophila*; o por organismos que tienen su reservorio primario en los animales, como *Salmonella*.

Las **infecciones no comunicables** son aquellas que no se transmiten de una persona a otra e incluyen: (1) infecciones derivadas de la flora normal del paciente, como en la peritonitis posterior a la ruptura del apéndice; (2) infecciones causadas por la ingestión de toxinas preformadas, como el botulismo, y (3) infecciones causadas por ciertos organismos que se encuentran en el ambiente, como la gangrena gaseosa por *Clostridium*. Algunas enfermedades transmitidas de animales a humanos (infecciones zoonóticas), como la rabia y la brucelosis, no se transmiten entre humanos, pero otras, como la peste, pueden transmitirse en ciertas etapas. Sin embargo, es posible que las infecciones no comunicables ocurran como brotes con un origen común, como envenenamiento alimentario por una ensalada de pollo contaminado por *Staphylococcus aureus* que produce toxinas entéricas o como los casos múltiples de neumonía

del SARS y se ha visto que tiene la capacidad para mutar como otros virus RNA. La vía de transmisión es similar a la de otros virus del resfriado común, por medio del contacto directo con gotas infecciosas en ojos, nariz y boca. El riesgo de transmisión de la enfermedad a una persona es mayor aproximadamente en el décimo día del curso, cuando se desecha la máxima cantidad de virus de las vías respiratorias. La población de mayor edad tiene un riesgo más alto en comparación con personas jóvenes y niños.
El SARS es provocado por un coronavirus nuevo
El riesgo de transmisión de una persona infectada a una sana es mayor alrededor del décimo día

BOCAVIRUS

El bocavirus humano se descubrió por primera vez en 2005 al utilizar métodos de detección molecular. Es un parvovirus novedoso con secuencias similares a las de los parvovirus bovinos y caninos. A diferencia de otro parvovirus humano, el B19 (véase capítulo 10), se ha asociado principalmente con causas de sibilancias y otras enfermedades respiratorias en niños. El diagnóstico requiere métodos PCR. Se están realizando estudios adicionales para determinar su comportamiento epidemiológico y su contribución relativa a la morbilidad respiratoria.

REOVIRUS

Los reovirus (virus respiratorios entéricos huérfanos) son viriones desnudos que contienen genomas RNA segmentados, de doble cadena, que se replican y ensamblan en el citoplasma de las células infectadas. Son virus generalizados y se han encontrado en humanos, simios, roedores, ganado y una diversidad de otros huéspedes. Se les ha estudiado con gran detalle como modelos experimentales y han revelado gran parte del conocimiento básico sobre genética y patogénesis viral al nivel molecular. Se conocen tres serotipos que provocan infección en seres humanos; no obstante, su papel e importancia en las enfermedades humanas siguen siendo inciertos. Los reovirus que producen enfermedades arbovirales se analizan en el capítulo 16.
Su asociación con la enfermedad en humanos es incierta

ESTUDIO DE CASO

UN LACTANTE CON PROBLEMAS RESPIRATORIOS

Este varón de nueve meses de edad nació de manera prematura y requirió tratamiento en la unidad de terapia intensiva neonatal durante su primer mes de vida. Al ser dado de alta, permaneció en buenas condiciones hasta hace tres días, cuando los síntomas de resfriado común progresaron a tos, respiración rápida y entrecortada, letargo y negativa a comer.
Al realizar la exploración, su temperatura era de 38.5 °C, frecuencia respiratoria de 60/min y pulso 140/min. La auscultación del pecho reveló crepitaciones y sibilancias ocasionales.
Los datos anormales de laboratorio incluyeron hipoxemia e hipercarbia. Una radiografía de tórax mostró hiperinflación, infiltrados intersticiales peribiliares y atelectasia lobar superior derecha.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de estos virus tiene menor probabilidad de causar la enfermedad en este bebé?

A. Influenza A
B. Parainfluenza 3
C. Influenza C
D. Virus sincitial respiratorio
E. Adenovirus

■ El mecanismo de "desviación antigénica" en los virus de influenza incluye todos los siguientes, *excepto* uno:

A. Puede involucrar antígenos H o N
B. Mutaciones causadas por RNA polimerasa viral
C. Puede predominar bajo presiones inmunitarias selectivas en la población hospedadora
D. Reordenamiento entre reservorios humanos y animales o aviarios
E. Puede implicar genes que codifican proteínas estructurales y no estructurales

■ ¿Cuál de los siguientes fármacos puede utilizarse para prevenir la neumonía por VSR?

A. Amantidina
B. Vacuna para la proteína F
C. Oseltamivir
D. Zanamivir
E. Anticuerpo monoclonal

RESPUESTAS

1(C), 2(D), 3(E)

Los Estudios de caso sitúan el material dentro de un contexto clínico

CONTENIDO

Prefacio xi

Reconocimientos xiii

PARTE I

Naturaleza de la infección 1
Kenneth J. Ryan y C. George Ray

Capítulo 1 Infección 3

Capítulo 2 Respuesta inmunitaria a la infección 16

Capítulo 3 Esterilización, desinfección y control de las infecciones 37

Capítulo 4 Principios de diagnóstico por laboratorio de las enfermedades infecciosas 49

Capítulo 5 Emergencia y contagio global de las infecciones 74

PARTE II

Virus patógenos 81
Nafees Ahmad, C. George Ray y W. Lawrence Drew

Capítulo 6 Naturaleza de los virus 83

Capítulo 7 Patogénesis de la infección viral 110

Capítulo 8 Antimicrobianos antivirales y resistencia 125

Capítulo 9 Influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus y otros virus respiratorios 132

Capítulo 10 Virus de las paperas, sarampión, rubéola y otros exantemas de la infancia 149

Capítulo 11 Poxvirus 161

Capítulo 12 Enterovirus 167

Capítulo 13 Virus de las hepatitis 175

Capítulo 14 Herpesvirus 191

Capítulo 15 Virus de la diarrea 209

Capítulo 16 Virus transmitidos por artrópodos y otros virus zoonóticos 215

Capítulo 17 Rabia 229

Capítulo 18 Retrovirus: virus linfotrópico T humano, virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida 235

Capítulo 19 Virus del papiloma y del polioma 252

Capítulo 20 infecciones virales persistentes del sistema nervioso central 259

PARTE III

Bacterias patógenas 265
Kenneth J. Ryan y W. Lawrence Drew

Capítulo 21 Naturaleza de las bacterias 267

Capítulo 22 Patogénesis de la infección bacteriana 298

Capítulo 23 Fármacos antibacterianos y resistencia 310

Capítulo 24 Estafilococos 331

Capítulo 25 Estreptococos y enterococos 342

Capítulo 26 *Corynebacterium, Listeria* y *Bacillus* 362

Capítulo 27 Micobacterias 374

Capítulo 28 *Actinomyces* y *Nocardia* 387

Capítulo 29 *Clostridium, Peptostreptococcus, Bacteroides* y otros microorganismos anaerobios 393

Capítulo 30 *Neisseria* 407
Capítulo 31 *Haemophilus* y *Bordetella* 420
Capítulo 32 *Vibrio, Campylobacter* y *Helicobacter* 431
Capítulo 33 Enterobacterias 441
Capítulo 34 *Legionella* 465
Capítulo 35 *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos oportunistas 470
Capítulo 36 Peste bubónica y otras zoonosis bacterianas 479
Capítulo 37 Espiroquetas 489
Capítulo 38 *Mycoplasma* y *Ureplasma* 505
Capítulo 39 *Chlamydia* 509
Capítulo 40 *Rickettsia, Ehrlichia, Coxiella* y *Bartonella* 516

PARTE IV
Hongos patógenos 525
Kenneth J. Ryan
Capítulo 41 Naturaleza de los hongos 527
Capítulo 42 Patogenia de las infecciones micóticas 535
Capítulo 43 Fármacos antimicóticos y resistencia 539
Capítulo 44 Dermatofitos, *Sporothrix* y otros hongos superficiales y subcutáneos 544
Capítulo 45 *Candida, Aspergillus, Pneumocystis* y otros hongos oportunistas 552
Capítulo 46 *Cryptococcus, Histoplasma, Coccidioides* y otros hongos patógenos sistémicos 563

PARTE V
Parásitos patógenos 575
C. George Ray y James J. Plorde
Capítulo 47 Naturaleza de los parásitos 577
Capítulo 48 Principios generales de la patogenia, inmunología y diagnóstico de infecciones parasitarias 582
Capítulo 49 Antiparasitarios y resistencia 585
Capítulo 50 Esporozoos 591
Capítulo 51 Rizópodos 608
Capítulo 52 Flagelados 615
Capítulo 53 Nematodos intestinales 631
Capítulo 54 Nematodos hísticos 642
Capítulo 55 Cestodos 652
Capítulo 56 Trematodos 662

PARTE VI
Aspectos clínicos de la infección 673
C. George Ray, Kenneth J. Ryan y W. Lawrence Drew
Capítulo 57 Infecciones de piel y heridas 675
Capítulo 58 Infecciones óseas y articulares 680
Capítulo 59 Infecciones del ojo, oído y senos paranasales 683
Capítulo 60 Infecciones dentales y periodontales 688
Capítulo 61 Infecciones de vías respiratorias 694
Capítulo 62 Infecciones entéricas e intoxicación alimentaria 702
Capítulo 63 Infecciones de vías urinarias 708
Capítulo 64 Infecciones genitales 712
Capítulo 65 Infecciones del sistema nervioso central 716
Capítulo 66 Infecciones intravasculares, bacteriemia y endotoxemia 721

Glosario 731
Índice alfabético 749

PREFACIO

Con esta quinta edición, *Sherris. Microbiología médica*, atraviesa la marca del cuarto de siglo. Esta longevidad implica cierta necesidad de evolución tanto en relación con la autoría como en relación con el texto. Nos complace darle la bienvenida al equipo a Nafees Ahmad, virólogo con un amplio éxito en la instrucción de estudiantes de medicina. En el caso de aquellos autores que no siguieron participando en esta presente edición, dirigimos su atención a un reconocimiento especial que se lleva a cabo en la página de Reconocimientos. John Sherris, el editor original, sigue fungiendo como consultor para todos nosotros.

La meta de *Sherris. Microbiología médica* sigue siendo la misma que aquella de la primera edición (1984). Esta obra está pensada para ser el texto principal para estudiantes de medicina y ciencias médicas que se acercan a la microbiología y a las enfermedades infecciosas por vez primera. La **parte I** inicia con un capítulo que explica la naturaleza de la infección y de los agentes infecciosos a nivel general. Los siguientes cuatro capítulos proporcionan mayor detalle en cuanto a la naturaleza inmunológica, diagnóstica y epidemiológica de la infección con un mínimo de detalles en cuanto a los agentes mismos. Las **partes II-V** conforman el núcleo del texto y contienen capítulos acerca de las principales enfermedades virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias, y ahora cada una de ellas empieza con sus propios capítulo de biología básica, patogénesis y agentes antimicrobianos. En los capítulos específicos acerca de microorganismo/enfermedad, se mantiene la secuencia de presentación de **Microorganismo** (estructura, replicación, genética, etc.), seguida de **Enfermedad** (epidemiología, patogénesis, inmunidad) y concluyendo con los **Aspectos clínicos** (manifestaciones, diagnóstico, tratamiento, prevención). La introducción de cada sección se denota con un icono, y la **Cápsula clínica**, una especie de instantánea de la enfermedad, se coloca en la unión entre las secciones de microorganismo y enfermedad. Un **Caso clínico** seguido de preguntas en formato del examen USMLE concluye cada uno de los capítulos. Los 10 capítulos breves de la **Parte VI** reorganizan el material que contiene el resto del texto en síndromes infecciosos. Se espera que estos capítulos sean de valor especial en el momento en que el estudiante se prepare para discusiones de casos o al examinar pacientes.

En *Sherris. Microbiología médica*, se da énfasis a un texto narrativo, diseñado para su lectura comprensiva, no como obra de referencia. Se ha hecho un esfuerzo considerable por complementar el presente texto con otros auxiliares didácticos tales como los casos y preguntas mencionados antes, así como cuadros, fotografías e ilustraciones. Ahora, éstos se presentan a todo color, incluyendo más de 300 figuras nuevas. Las notas adicionales, una característica popular desde la primera edición, son trozos de información diseñados como auxiliar para el estudiante durante sus estudios. Si hay alguna nota al margen que resulte poco familiar, el texto pertinente se encuentra inmediatamente junto a la misma. Se pueden encontrar muchos casos, preguntas y auxiliares de estudio adicionales en nuestro centro de aprendizaje. Visite **www.LangeTextbooks.com** para descubrir los recursos adicionales disponibles.

En el caso de cualquier libro, conferencia, caso de estudio u otro material dirigido a estudiantes, lidiar con la andanada de información novedosa es un reto importante. En la presente edición, se ha incorporado una gran cantidad de material nuevo pero, a fin de no abrumar al estudiante, se ha eliminado información más antigua o de menor importancia a fin de conservar la magnitud del texto a un tamaño aproximado al de la cuarta edición. Como regla general, el material relacionado con las estructuras microbianas clásicas, toxinas y similar en la sección de Microorganismo se ha limitado a menos que se explique claramente en la sección de Enfermedad. Al mismo tiempo, se ha hecho un esfuerzo por no eliminar los detalles al grado de convertir el material en sinóptico y poco interesante. La genética es uno de los retos más importantes en este sentido. Sin duda éste es el campo en que se está haciendo el mayor progreso en la comprensión de las enfermedades infecciosas, pero es posible que una discusión inteligente requiera el uso de los nombres de los genes, sus productos y reguladores múltiples a fin de comunicar una imagen completa. En la presente obra hemos hecho un esfuerzo por describir de manera completa algunos de los mecanismos principales y se hace referencia a los mismos cuando reaparecen en el caso de otros microorganismos. Por ejemplo, se utiliza *Neisseria gonorrhoeae* como ejemplo de mecanismos genéticos de variación antigénica en la patogénesis bacteriana (capítulo 22), pero la forma en que puede influir en su enfermedad, la gonorrea, se discute en el capítulo 30.

El mérito excepcional del tema es que es importante, dinámico y fascinante; no sólo para nosotros, sino también para el público en

general. En la actualidad, los titulares de los periódicos no sólo indican el nombre, sino también la fórmula antigénica de *E coli* O157:H7 cuando es la causa de un brote nacional de colitis hemorrágica e insuficiencia renal. ¿Quién pudo haber predicho que el VIH/SIDA, que ocupó menos de una página en la primera edición del presente libro, competiría contra la tuberculosis como causa principal de muerte prematura en el mundo; o que el Premio Nobel se otorgaría por demostrar que las gastritis y úlceras que en el pasado se atribuían al estrés son de hecho una infección por la bacteria *Helicobacter pylori*? Justo en el momento de ir a prensa, ha surgido una nueva amenaza infecciosa en la forma del virus de influenza H1N1 (otra fórmula antigénica) o fiebre porcina. Los mantendremos al tanto de estos nuevos acontecimientos en nuestro centro de aprendizaje en línea, pero confiamos en que las bases para comprenderlos ya se han plasmado en las páginas de este libro. Si no puede esperar más, lea el capítulo 9.

Kenneth J. Ryan
C. George Ray
Editores

RECONOCIMIENTOS

Desde su concepción, *Sherris. Microbiología médica* ha sido un esfuerzo de colaboración entre microbiólogos comprometidos con hacer que el estudio de las enfermedades infecciosas sea gratificante tanto en términos intelectuales como profesionales. Con esta 5ª edición, los editores desean reconocer las contribuciones pasadas y la importancia duradera de los autores que han participado en una variedad de ediciones, en especial las más recientes. Se listan adelante. Su influencia perdurará largo tiempo y, en algunas instancias, sus palabras y frases pueden seguirse encontrando en los capítulos del *Sherris* en los temas que acompañan sus nombres.

Autores

JAMES J. CHAMPOUX, PHD;
NATURALEZA DE LOS VIRUS, RETROVIRUS
Profesor y Coordinador
Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad de Washington
Seattle, Washington

STANLEY FALKOW, PHD;
PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN, ENFERMEDADES BACTERIANAS
Profesor de Microbiología e Inmunología
Catedrático en Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Stanford
Stanford, California

FREDERICK C. NEIDHARDT, PHD;
NATURALEZA DE LAS BACTERIAS
Profesor Universitario Distinguido Emérito Frederick G. Novy de Microbiología e Inmunología
Universidad de Michigan
Facultad de Medicina
Ann Arbor, Michigan

Colaboradores

JOHN J. MARCHALONIS, PHD*;
RESPUESTA INMUNE A LA INFECCIÓN
Profesor y Jefe del Departamento de Microbiología e Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad de Arizona
Tucson, Arizona

MURRAY R. ROBINOVITCH, DDS, PHD;
INFECCIONES DENTALES
Profesor y Coordinador
Departamento de Periodontología
Facultad de Odontología
Universidad de Washington
Seattle, Washington

*Finado

Los editores y autores también deseamos extender nuestros reconocimientos a la colaboración y apoyo continuos de Michael Weitz, Regina Brown y el personal de McGraw-Hill, que nos guiaron con notable velocidad y flexibilidad. También deseamos agradecer a Diane Ray y a Alexa Suslow por su apoyo administrativo y revisión del manuscrito. Las nuevas ilustraciones para la presente edición estuvieron a cargo de Thomson Digital y de su talentoso grupo de artistas bajo la dirección del Dr. Anuradha Majumdar. Por último, queremos dar las gracias a nuestros estudiantes, pasados y presentes, quienes nos proporcionan el estímulo para la continuación de este trabajo, y a nuestras familias, quienes nos dan el aliento y apoyo que lo hacen posible.

PARTE I

Naturaleza de la infección

Kenneth J. Ryan
C. George Ray

Infección **CAPÍTULO 1**

Respuesta inmunitaria a la infección **CAPÍTULO 2**

Esterilización, desinfección y control de las infecciones **CAPÍTULO 3**

Principios de diagnóstico por laboratorio de las enfermedades infecciosas **CAPÍTULO 4**

Emergencia y contagio global de las infecciones **CAPÍTULO 5**

CAPÍTULO 1

Infección

La humanidad tiene tres grandes enemigas:
la fiebre, la hambruna y la guerra;
de ellas, la que con mucho es la mayor y
más temible, es la fiebre.

—Sir William Osler, 1896*

Cuando Sir William Osler, el gran médico/humanista, escribió estas palabras, la fiebre (por infección) era de hecho el azote de la humanidad. La tuberculosis y otras formas de infección pulmonar eran las principales causas de muerte prematura entre ricos y pobres. El terror se debía al hecho de que, aunque se habían descubierto algunas causas de infección, poco podía hacerse para prevenirlas o alterar el curso de la enfermedad. En el siglo XX, los avances en salud pública y el desarrollo de vacunas y antimicrobianos cambiaron el panorama (**figura 1-1**), pero sólo en los países que tenían los recursos para permitirse estas intervenciones. Al inicio del siglo XXI, el mundo está dividido en países en los que los infartos, el cáncer y los accidentes cerebrovasculares han superado a la infección como causa de mortalidad y aquellos en los que la infección sigue siendo la principal causa de muerte.

Ahora domina un nuevo motivo de preocupación cuyo origen es parte evolutivo, parte descubrimiento y parte siniestro. Los agentes infecciosos ya conquistados en el pasado han demostrado resistencia a los tratamientos convencionales, como *Mycobacterium tuberculosis* que es multirresistente, y han aparecido nuevas enfermedades, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El espectro de la infección se ha ampliado, con descubrimientos acerca de que los organismos alguna vez considerados inocuos pueden ser patógenos en ciertas circunstancias. ¿Quién hubiera pensado que *Helicobacter pylori*, que ni siquiera se mencionaba en la primera edición de este libro, sería la principal causa de úlceras gástricas y duodenales y sería declarado de manera oficial como un carcinógeno? Por último, las fuerzas bioterroristas han vuelto a traer a la escena dos enfermedades infecciosas controladas previamente, el carbunco y la viruela, y amenazan con distribuirlos como agentes en la guerra bacteriológica. Para los estudiantes de medicina, la comprensión de las bases fundamentales de las enfermedades infecciosas tiene mayor pertinencia que nunca.

* Osler W. *JAMA* 1896; 26:999.

ANTECEDENTES

La ciencia de la microbiología médica data de los estudios pioneros de Pasteur y Koch, quienes aislaron agentes específicos y comprobaron a través del método experimental que podían causar enfermedades. Los métodos desarrollados por ellos condujeron a la primera época dorada de la microbiología (1875-1910), cuando se definieron muchas enfermedades bacterianas y los organismos causantes de ellas. Dichos esfuerzos, combinados con el trabajo comenzado por Semmelweis y Lister, quienes mostraron los modos de propagación de la enfermedad, condujeron a los grandes avances en salud pública que dieron inicio al descenso en la enfermedad y muerte. En la primera mitad del siglo XX, los científicos estudiaron con detalle la estructura, fisiología y genética de los microbios y comenzaron a responder las dudas relacionadas con la asociación entre las propiedades específicas de los microbios y la enfermedad. Para el final del siglo XX, las ciencias de la biología molecular, genética, genómica y proteonómica ampliaron estos discernimientos al nivel molecular. Los avances en genética han llegado al punto en el que es posible no sólo conocer los genes implicados, sino entender cómo se regulan. El descubrimiento de la penicilina por parte de Fleming en 1929, y el de las sulfonamidas por Domagk en 1935, abrieron la posibilidad de los grandes avances en quimioterapia, mismos que se ampliaron en forma gradual de las enfermedades bacterianas a las infecciones fúngicas, parasitarias y, por último, virales. Casi con la misma rapidez, virtualmente todas las categorías de agentes infecciosos desarrollaron resistencia a todas las clases de antimicrobianos para contrarrestar estos agentes quimioterapéuticos.

AGENTES INFECCIOSOS: EL MUNDO DE LOS MICROBIOS

La microbiología es una ciencia definida por la pequeñez. Su creación fue posible por la invención del microscopio (del griego *micro*, pequeño + *skop*, observar, ver), que permitió la visualización de estructuras demasiado pequeñas para verlas a simple vista. Esta

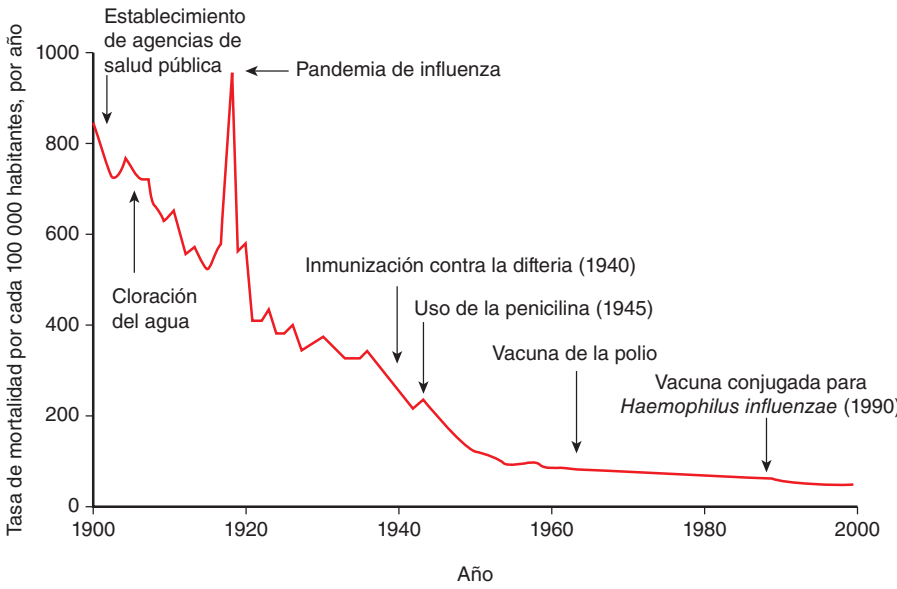


FIGURA 1-1. Tasas de mortalidad por enfermedades infecciosas en EUA en el siglo XX. Note la reducción constante en dichas tasas con relación a la introducción de intervenciones de salud pública, vacunación y uso de antimicrobianos.

definición de la microbiología como el estudio de las formas vivientes microscópicas sigue siendo válida si puede aceptarse que algunos organismos sólo pueden vivir en otras células (p. ej., todos los virus y algunas bacterias) y que otras tienen formas macroscópicas (p. ej., mohos micóticos, gusanos parasitarios). Los tamaños relativos de algunos microorganismos se muestran en la **figura 1-2**.

Los microbios son pequeños

Los microorganismos son responsables de gran parte de la descomposición y reciclaje natural de materia orgánica en el ambiente. Algunos sintetizan compuestos con contenido de nitrógeno que contribuyen a la nutrición de los seres vivos que carecen de esta capacidad; otros (p. ej., las algas oceánicas) contribuyen a la atmósfera al producir oxígeno a través de fotosíntesis. Debido a que los microorganismos tienen una sorprendente amplitud de capacidades metabólicas y productoras de energía, algunos pueden existir en condiciones que son mortales para otras formas de vida. Por ejemplo, algunas bacterias pueden oxidar compuestos inorgánicos como el azufre y los iones amonio para generar energía, y algunas pueden sobrevivir y multiplicarse en aguas termales a temperaturas superiores a 75 °C.

La mayoría tienen funciones benéficas para el ambiente

Algunas especies microbianas se han adaptado a una relación simbiótica con formas de vida superiores. Por ejemplo, las bacterias que pueden fijar el nitrógeno de la atmósfera colonizan las raíces de leguminosas y de unos cuantos árboles, como los alisos, para cubrir los requerimientos de nitrógeno de las plantas. Cuando dichas plantas mueren o son derribadas, la fertilidad de la tierra aumenta por los compuestos nitrogenados derivados originalmente del metabolismo de las bacterias. Los rumiantes utilizan los pastos como su principal fuente de nutrición debido a que la abundante flora de bacterias anaerobias en su rumen descompone la celulosa y otros compuestos de la planta en carbohidratos y aminoácidos útiles y sintetiza los nutrientes esenciales, incluyendo algunos aminoácidos y vitaminas. Estos pocos ejemplos ilustran la naturaleza protista de la vida microbiana y su sitio esencial dentro de nuestro ecosistema.

Los productos de los microbios contribuyen a la atmósfera

Las principales clases de microorganismos en términos de tamaño y complejidad progresivos son los virus, bacterias, hongos y parásitos. Los parásitos existen como estructuras unicelulares o multicelulares con la misma estructura eucariota de nuestras células. Los hongos también son eucariotas, pero tienen una pared externa rígida que los hace parecerse más a las plantas que a los animales. Las bacterias también tienen una pared celular, pero su estructura celular es procariota y carece de los organelos de las células eucariotas. Los virus tienen un genoma y algunos elementos estructurales, pero deben tomar el control de la maquinaria de otra célula viviente (eucariota o procariota) para replicarse. Las cuatro clases de agentes infecciosos se resumen en el **cuadro 1-1**, y en la **figura 1-3** se presentan ejemplos genéricos de cada una.

Complejidad progresiva: virus → bacterias → hongos → parásitos

VIRUS

Los virus son estrictamente parásitos intracelulares de otras células vivas, no sólo de mamíferos y plantas, sino también de organismos unicelulares simples, incluyendo las bacterias (bacteriófagos). Los virus son formas simples de partículas replicantes, biológicamente activas, que acarrean información genética en moléculas de DNA o RNA, pero nunca en ambas. La mayoría de los virus maduros tienen una cubierta proteínica sobre su ácido nucleico y a veces una membrana de superficie lípida que deriva de la célula que infectan. Debido a que los virus carecen de las enzimas que sintetizan proteínas y del aparato estructural necesario para su propia replicación, esencialmente no tienen semejanza con una célula eucariota o procariota.

Los virus contienen sólo un poco más que un DNA o RNA

Los virus se reproducen utilizando sus propios genes para dirigir las actividades metabólicas de la célula que infectan a fin de realizar la síntesis y reensamblado de sus componentes. De este modo, una célula infectada con una sola partícula viral produce muchos miles de partículas virales, las cuales se ensamblan casi en forma simultánea bajo las instrucciones del ácido nucleico del virus. Con la presencia de muchos virus, la consecuencia es la muerte celular y

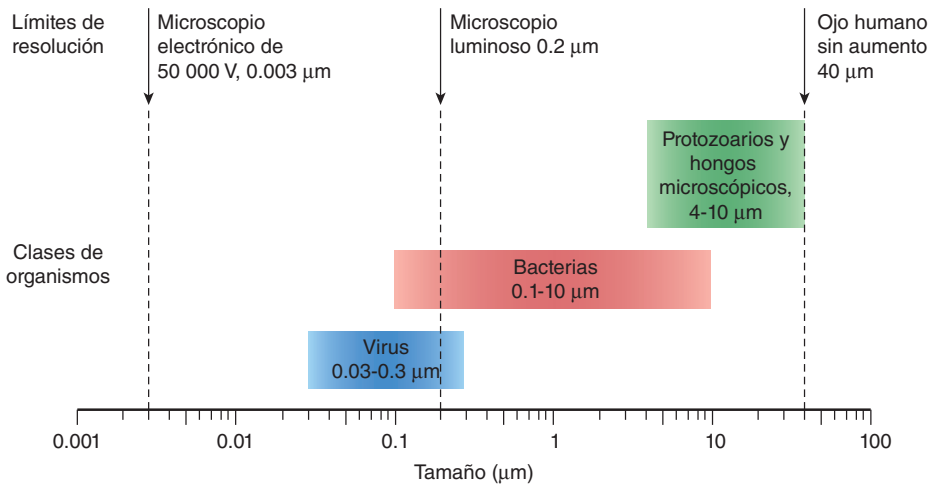


FIGURA 1-2. Tamaño relativo de los microorganismos.

la infección de otras células. A veces la reproducción viral y la reproducción celular ocurren al mismo tiempo sin muerte celular, aunque se afecte la fisiología celular. La estrecha relación entre el virus y la célula origina en ocasiones la integración del ácido nucleico viral y el ácido nucleico funcional de la célula, lo que provoca una infección latente que se transmite intacta a la progenie de la célula.

La replicación es a través del control de la maquinaria metabólica de la célula huésped

Algunos se integran dentro del genoma

BACTERIAS

Las bacterias son las células vivientes más pequeñas (0.1 a 10 µm). Tienen una membrana citoplásmica rodeada por una pared celular; el peptidoglucano, que es un polímero entretejido de naturaleza única, hace que la pared sea rígida. La estructura de una célula procariota simple no incluye mitocondrias, lisosomas, retículo endoplásmico y otros organelos (**cuadro 1-2**). De hecho, la mayoría de las bacterias son casi del mismo tamaño que las mitocondrias. Su citoplasma sólo contiene ribosomas y un solo cromosoma de DNA de doble hebra. Las bacterias no poseen núcleo, pero tienen todos los elementos químicos necesarios para los ácidos nucleicos y la síntesis de proteínas. Aunque sus requisitos nutricionales varían en gran medida, casi todas las bacterias viven en libertad si disponen de una fuente energética adecuada. Estas diminutas máquinas metabólicas se dividen mediante fisión binaria y se pueden criar en cultivos artificiales, a menudo en menos de un día. Las arqueobacterias difieren radicalmente de otras bacterias en cuanto a su estructura y procesos metabólicos; viven en ambientes que serían hostiles para los seres humanos (p. ej., aguas termales y zonas de elevada salinidad), pero no se asocian con enfermedades.

Son las células vivientes más pequeñas

La estructura celular procariota carece de núcleo y organelos

HONGOS

Los hongos existen en forma de levaduras y mohos. Las levaduras más pequeñas tienen casi el mismo tamaño que las bacterias, aunque la mayor parte es más grande (2 a 12 µm) y se multiplican por gemación. Los mohos forman extensiones tubulares llamadas hifas que, al enlazarse en una red ramificada, crean la estructura indefinida que se observa en el pan viejo. Los hongos son eucariotas y tanto los mohos como las levaduras tienen una rígida pared celular externa formada de polímeros característicos, denominados glucanos, mananos y quitinas. Su genoma puede existir en estado diploide o haploide y se replican por meiosis o mitosis simple. En su mayoría, los hongos viven de manera independiente y se encuentran distribuidos ampliamente en la Naturaleza. En general, los hongos crecen con mayor lentitud que las bacterias, aunque sus tasas de crecimiento casi siempre se superponen.

Las levaduras y los mohos están rodeados por una pared celular

CUADRO 1-1 Características de los agentes infecciosos

	VIRUS	BACTERIAS	HONGOS	PARÁSITOS
Tamaño (µm)	<1	2-8	4+	2+
Pared celular	No	Sí	Sí	No/sí [a]
Estructura celular	Ninguna	Procariota	Eucariota	Eucariota
Vida independiente	No	Sí [b]	Sí	Sí
Intracelular	Sí	No/sí [b]	No	No/sí [c]

[a] Los quistes parasitarios tienen paredes celulares.
[b] Sólo unas cuantas bacterias crecen dentro de células.
[c] El ciclo de vida de algunos parásitos incluye multiplicación intracelular.

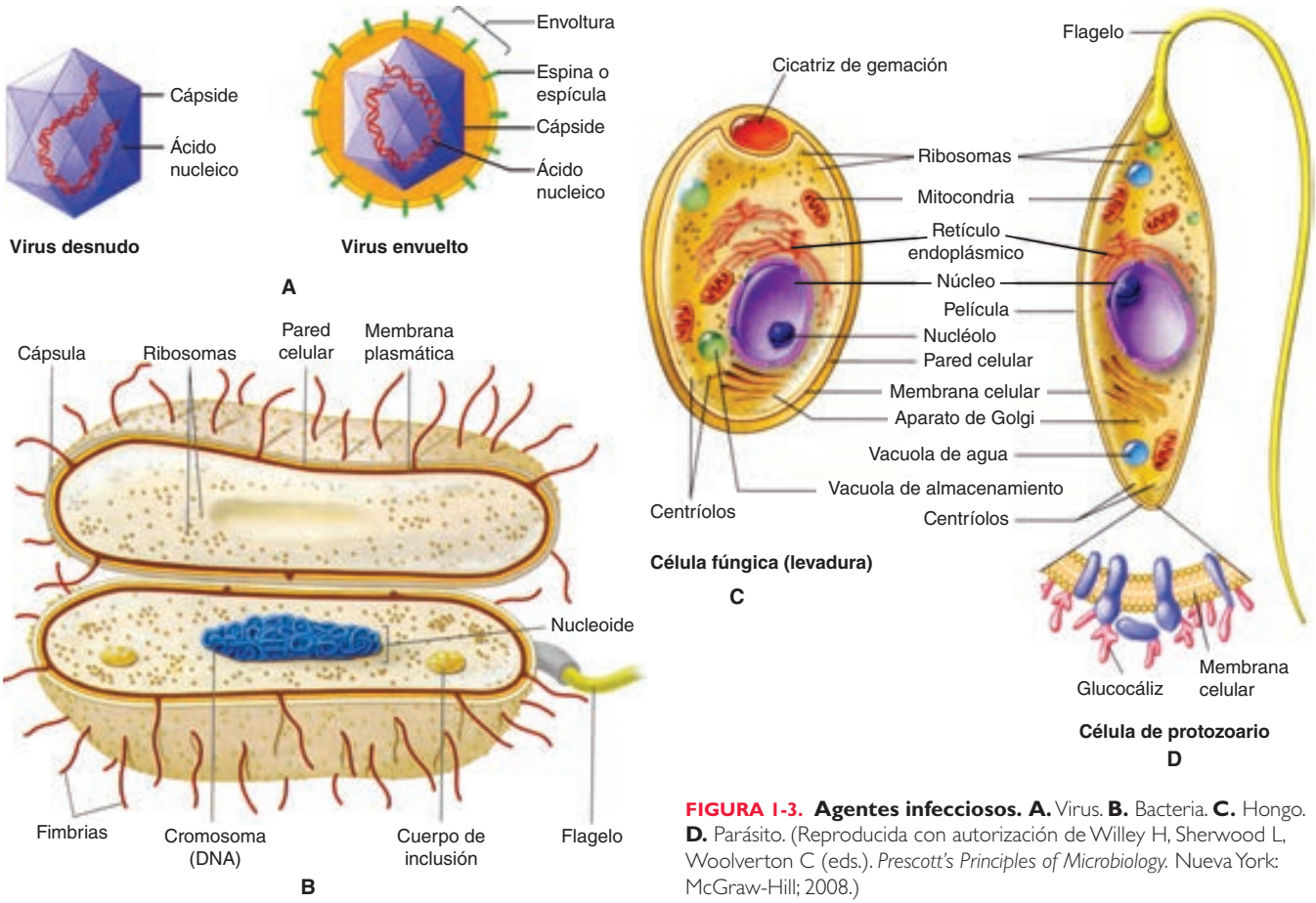


FIGURA 1-3. Agentes infecciosos. A. Virus. **B.** Bacteria. **C.** Hongo. **D.** Parásito. (Reproducida con autorización de Willey H, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

PARÁSITOS

Los parásitos son los más diversos de todos los microorganismos. Abarcan desde amebas unicelulares de 10 a 12 µm hasta tenias multicelulares de un metro de longitud. La estructura individual de las células es eucariota, pero los organismos como los gusanos se encuentran muy diferenciados y cuentan con sus propios sistemas orgánicos. La mayor parte de los gusanos tiene una etapa larvaria y parte de su ciclo de vida incluye por lo general a diversos huéspedes vertebrados o invertebrados. Casi todos los parásitos viven en forma independiente, pero la supervivencia de algunos depende de la combinación de huéspedes animales, artrópodos o crustáceos.

Abarcan desde amebas minúsculas hasta gusanos de un metro de longitud

FLORA MICROBIANA NORMAL

Antes de proseguir con el análisis de cómo, cuándo y dónde los agentes antes mencionados causan enfermedades en los seres humanos, deberíamos indicar que la presencia de microbios sobre o dentro de las personas no constituye en sí misma una anormalidad. De hecho, desde poco después del nacimiento en adelante es algo universal; es decir, es normal. El término **flora normal** se utiliza para describir los microorganismos que con frecuencia se encuentran en diversos sitios del cuerpo en los individuos normales y saludables. Los integrantes y el número de representantes de la flora varían en distintas áreas del cuerpo y a veces dependen de la edad y del estado fisiológico. Incluyen microorganismos cuyas propiedades morfológicas, fisiológicas y genéticas les permiten colonizar y multiplicarse en las condiciones que existen en sitios específicos, coexistir con otros organismos colonizadores e inhibir a los intrusos competidores. De este modo, cada área accesible del cuerpo presenta un nicho ecológico determinado para la colonización que requiere un conjunto específico de propiedades del microbio invasor.

Es posible que los organismos de la flora normal tengan una relación simbiótica que beneficia al huésped o que simplemente habiten como comensales que tienen una relación neutra con el huésped. Una relación parasitaria que daña al huésped no se considera "normal", pero en la mayoría de los casos no se sabe lo suficiente sobre de las interacciones entre organismo-huésped como para hacer tales distinciones. Como los invitados a una casa, los miembros de la flora normal pueden permanecer por periodos muy diversos. La flora **residente** está formada por cepas que poseen un nicho establecido en uno de varios sitios del cuerpo, los cuales ocupan en forma indefinida. La flora **transitoria** se adquiere del entorno y se establece por periodos limitados, pero la competencia con los residentes o los mecanismos de defensa innatos o inmunitarios de huésped tienden a deshacerse de ellos. El término **estado de portador** se utiliza cuando los organismos implicados tienen un potencial patógeno, aunque no siempre se justifique su implicación de riesgo. Por ejemplo, es posible obtener muestras de *Streptococcus*

CUADRO 1-2 Características distintivas de células procariotas y eucariotas

COMPONENTE CELULAR	PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
Núcleo	Sin membrana, cromosoma circular único	Limitado por una membrana, varios cromosomas individuales
DNA extracromosómico	A menudo presente en forma de plásmido(s)	En los organelos
Organelos en el citoplasma	Ninguno	Mitocondria (y cloroplastos en organismos fotosintéticos)
Membrana citoplásmica	Ciertas enzimas de la respiración; secreción activa de enzimas; sitio de síntesis de fosfolípido y DNA	Capa semipermeable que no posee las funciones de la membrana procariota
Pared celular	Capa rígida de peptidoglucano (ausente en los micoplasmas)	Sin peptidoglucano (en algunos casos existe celulosa)
Esteroles	Ausente (excepto en los micoplasmas)	Por lo general presentes
Ribosomas	70 S en citoplasma	80 S en el retículo citoplásmico

pneumoniae, causante de neumonía, y de *Neisseria meningitidis*, causante de meningitis, de la garganta de 5 a 40% de las personas sanas. El hecho de que estas bacterias representen flora transitoria, flora residente o estado de portador es primordialmente una cuestión de semántica. Es imposible determinar con anticipación que su presencia pueda ser el preámbulo de la enfermedad.

Es posible que la flora permanezca por periodos cortos o amplios

Si existe presencia de patógenos, la relación se denomina estado de portador

Es fundamental que los estudiantes de microbiología médica y enfermedades infecciosas comprendan el papel de la flora normal debido a su importancia como mecanismo de defensa contra infecciones y como una fuente de organismos con posibilidades patógenas. También es importante que los médicos conozcan los sitios y composición de la flora para evitar errores de interpretación entre las especies que forman la flora normal y los patógenos al interpretar los resultados de cultivos de laboratorio. El poeta inglés W. H. Auden entendía la necesidad de un equilibrio entre la flora microbiana y su huésped. La inspiración para el siguiente poema vino de un artículo aparecido en *Scientific American* acerca de la flora cutánea.

El estado deseable es el equilibrio

Hoy la tradición dicta
que hagamos inventario de la vida,
parabienes a ustedes, levaduras,
bacterias, virus,
aerobios y anaerobios:
Feliz Año Nuevo
a todos para los que mi ectodermo
es como Tierra Media para mí.

A seres como ustedes les ofrezco
libre opción del hábitat,
asiéntense en el área
que para su bien vaya más,
en las pozas de mis poros,
en las selvas de mi axila o entrepierna,
en las áridas planicies de mis brazos
o los frescos bosques de mi sien.
Formen colonias, que yo les proveeré
del calor y humedad idóneos,
de la grasa y lípidos precisos
siempre y cuando su presencia no moleste,
pues su proceder como buenos convidados
les obliga a no alzarse como acné,
pie de atleta o erupción.

W. H. Auden,
Epístola a un ahijado

ORIGEN Y NATURALEZA

El feto saludable es estéril hasta que las membranas que lo recubren se rompen durante el parto. Al nacer y después del parto, el lactante se expone a la flora del tracto genital de la madre y a otros organismos del ambiente. Durante los primeros días de vida del lactante la flora refleja una exposición aleatoria a los organismos capaces de colonizar sitios específicos en ausencia de competidores. Después, a medida que el lactante se expone a una gama más amplia de microorganismos, aquellos mejor adaptados para colonizar sitios específicos son los que predominan. Más tarde la flora suele parecerse a la de otros individuos del mismo grupo de edad y medio cultural.

La flora inicial se adquiere durante el nacimiento y después del mismo

Las condiciones fisiológicas y ecológicas locales determinan la naturaleza de la flora. En ocasiones estas condiciones son muy complejas, difiriendo de un sitio a otro, y a veces varían según la edad. Dichas condiciones incluyen las cantidades y los tipos de nutrientes disponibles, el pH, los potenciales de oxidorreducción y la resistencia a sustancias antibacterianas locales, como la bilis y las lisozimas. Muchas bacterias tienen afinidad influida por adhesina hacia los receptores en tipos específicos de células del epitelio, lo que favorece la colonización y la multiplicación e impide su eliminación a través de los efectos de lavado de los líquidos superficiales y el peristaltismo. Diversas interacciones microbianas también determinan su frecuencia relativa en la flora. Tales interacciones comprenden competencia por nutrientes e inhibición a través de los productos metabólicos de otros organismos.

Las condiciones fisiológicas como el pH local influyen en la colonización

Los factores de adherencia contrarrestan el lavado mecánico

La capacidad para competir por los nutrientes constituye una ventaja

LA FLORA NORMAL EN DIVERSOS SITIOS

Es probable que la flora normal total del organismo contenga más de 1 000 especies distintas de microorganismos. En el **cuadro 1-3** se resumen los principales miembros que, según se sabe, son importantes para prevenir o causar enfermedades, al igual que aquellos que pueden confundirse con agentes etiológicos de infecciones locales; asimismo, estos agentes se describen con mayor detalle en los capítulos subsiguientes.

Sangre, líquidos corporales y tejidos

Cuando se trata de una persona sana, la sangre, los líquidos corporales y los tejidos son estériles. Algunos organismos pueden desplazarse a través de las barreras epiteliales como resultado de traumatismos o durante el parto; es posible que se les pueda recuperar brevemente del torrente sanguíneo antes de que se filtren por los capilares pulmonares o sean eliminados por células del sistema reticuloendotelial. Tal bacteriemia transitoria puede ser fuente de infecciones cuando algunas estructuras como válvulas cardiacas dañadas y cuerpos extraños (prótesis) se encuentran en el torrente sanguíneo.

En individuos sanos, los tejidos y líquidos corporales como la sangre son estériles

La bacteriemia transitoria puede ser resultado de un traumatismo

Piel

En la piel habita una abundante flora que varía en cierto grado según la cantidad y actividad de las glándulas sebáceas y sudoríparas. La flora es más abundante en las áreas cutáneas húmedas (axilas, perineo y entre los dedos de los pies). Los estafilococos y los miembros del género *Propionibacterium* se encuentran a lo largo de toda la piel y los difteroides facultativos (corinebacterias) se encuentran en áreas húmedas. Las propionibacterias son bastones delgados, anaeróbicos o microaerófilos grampositivos que crecen sobre el sebo superficial y que descomponen los lípidos de la piel en ácidos grasos. De este modo, son más numerosas en los conductos de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas que drenan hacia ellos. Incluso con una fricción con antiséptico, es difícil eliminar las bacterias de ciertos sitios de la piel, en particular aquellos que tienen unidades pilosebáceas. Los organismos de la flora cutánea son resistentes a los efectos bactericidas de los lípidos y ácidos grasos de la piel, que inhiben o matan muchas bacterias extrañas. Las conjuntivas tienen una flora muy escasa derivada de la flora cutánea. El alto contenido de lisozimas de las secreciones lagrimales y los efectos de lavado de las lágrimas mantienen bajo el número de bacterias.

Las propionibacterias y los estafilococos son las bacterias dominantes

La flora cutánea no es fácil de eliminar

La conjuntiva se asemeja a la piel

Vías gastrointestinales

La **boca** y la **faringe** contienen grandes cantidades de anaerobios facultativos y estrictos. En la mucosa bucal y de la lengua predominan diferentes especies de estreptococos en función de diversas características específicas de adherencia. Los diplococos gramnegativos del género *Neisseria* y *Moraxella* (*Branhamella*) conforman el resto de los organismos facultativos que se aíslan más comúnmente. Los anaerobios estrictos y los organismos microaerófilos de la cavidad oral tienen sus nichos en las profundidades de las grietas gingivales que

CUADRO 1-3 Flora predominante y potencialmente patógena de diversos sitios del cuerpo

	FLORA	
SITIO CORPORAL	**PATÓGENOS POTENCIALES (PORTADOR)**	**BAJA VIRULENCIA (RESIDENTE)**
Sangre	Ninguna	Ninguna[a]
Tejidos	Ninguna	Ninguna
Piel	*Staphylococcus aureus*	*Propionibacterium*, *Corynebacterium* (difteroides), estafilococos coagulasa-negativos
Boca	*Candida albicans*	*Neisseria* spp., estreptococos viridans, *Moraxella (Branhamella)*, *Peptostreptococcus*
Nasofaringe	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, estreptocos del grupo A, *Staphylococcus aureus* (narinas)	*Neisseria* spp., estreptococos viridans, *Moraxella (Branhamella)*, *Peptostreptococcus*
Estómago	Ninguna	Estreptococos, *Peptostreptococcus*, otros de la boca
Intestino delgado	Ninguna	Escasa, variable
Colon	*Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Candida*, *Clostridium* (*C. perfringens*, *C. difficile*)	*Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, enterobacteriáceas, *Enterococcus*, *Clostridium*
Vagina		
Prepuberales y posmenopáusicas	*C. albicans*	Difteroides, estafilococos, enterobacteriáceas
Edad reproductiva	Estreptococos del grupo B, *C. albicans*	*Lactobacillus*, estreptococos

[a] Los organismos como los estreptococos viridans pueden estar presentes en forma transitoria luego de alterar un sitio de mucosa.

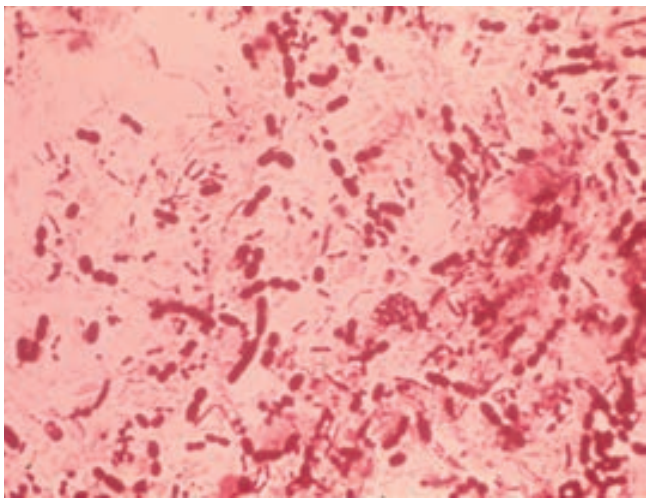


FIGURA 1-4. Flora en las heces. Frotis fecal de Gram donde se muestra gran diversidad de microorganismos. (Reproducida con autorización de Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey, propietario de los derechos de autor. Derechos reservados.)

rodean a los dientes y en ubicaciones como las criptas amigdalinas, donde es fácil que se desarrollen condiciones anaerobias.
El área bucofaríngea tiene estreptococos y *Neisseria*

El número total de organismos en la cavidad oral es muy elevado y varía de un sitio a otro. En general, la saliva contiene una flora combinada de aproximadamente 10^8 organismos por mililitro, derivada en su mayoría de diversos sitios de colonización epitelial. El estómago contiene pocos o ningún organismo residente cuando la persona está sana, debido a la acción letal del ácido clorhídrico y de las enzimas pépticas del estómago sobre las bacterias. El intestino delgado tiene flora residente escasa, excepto en el íleon inferior, donde comienza a asemejarse a la flora del colon.
El estómago y el intestino delgado tienen pocos residentes
La flora del intestino delgado es escasa, pero aumenta hacia el íleon inferior

El colon cuenta con la flora más prolífica en el organismo (**figura 1-4**). En el adulto, las heces contienen 25% o más de bacterias por peso (cerca de 10^{10} organismos por gramo). Más de 90% son anaerobios, en especial los miembros de los géneros *Bacteroides, Fusobacterium, Eubacterium* y *Clostridium*. El resto de la flora está conformada por organismos facultativos, como *Escherichia coli*, enterococos, levaduras y numerosas especies adicionales. Según la dieta, existen diferencias considerables en la flora de los adultos. Las personas cuyas dietas incluyen cantidades sustanciales de carne presentan más bacteroides y otros bastones gramnegativos anaerobios en sus heces que las personas que consumen una dieta en la que predominan las verduras o el pescado.
La flora en el colon del adulto es abundante y predominantemente anaerobia
La dieta afecta la composición de las especies

Vías respiratorias

El primer centímetro externo de las narinas está recubierto de epitelio escamoso. Las fosas nasales tienen una flora parecida a la de la piel, excepto que son el sitio primario de portación de un patógeno, *Staphylococcus aureus*. Cerca de 25 a 30% de las personas sanas tienen este organismo como flora residente o transitoria en cualquier momento dado. La nasofaringe tiene una flora similar a la de la boca; sin embargo, a menudo es el sitio de portación de organismos con potencial patógeno, como neumococos, meningococos y especies de *Haemophilus*.
S. aureus se porta en las narinas

Las vías respiratorias por debajo del nivel de la laringe están protegidas en estado sano por la acción de los cilios epiteliales y el movimiento de la cubierta mucociliar; en consecuencia sólo se encuentran organismos transitorios inhalados en la tráquea y los bronquios más grandes. Los senos accesorios son estériles en condiciones normales y están protegidos de manera similar al oído medio por el epitelio de las trompas de Eustaquio.
Las vías inferiores están protegidas por la acción mucociliar

Vías genitourinarias

Las vías urinarias son estériles en condiciones normales arriba del primer centímetro distal con respecto a la uretra, que presenta una flora escasa derivada del perineo. Por ende, la orina en la vejiga, los uréteres y la pelvis renal es estéril en una persona saludable. La vagina tiene una flora que varía de acuerdo con las influencias hormonales en las distintas edades. Antes de la pubertad y después de la menopausia es mixta, inespecífica y relativamente escasa y contiene organismos derivados de la flora de la piel y del colon. Durante los años reproductivos la flora está formada en su mayoría por miembros anaerobios y microaerófilos del género *Lactobacillus*, con cantidades menores de bastones anaerobios gramnegativos, cocos grampositivos y levaduras que pueden sobrevivir bajo las condiciones ácidas que producen los lactobacilos. Tales condiciones se desarrollan porque el glucógeno se deposita en las células del epitelio vaginal bajo la influencia de los estrógenos, y los lactobacilos lo convierten en ácido láctico. Este proceso da lugar a un pH vaginal de 4 a 5, que es óptimo para el desarrollo y supervivencia de los lactobacilos, pero inhibe los de muchos otros organismos.
La vejiga y las vías urinarias superiores son estériles
Los cambios hormonales afectan la flora vaginal
El uso del glucógeno epitelial por parte de los lactobacilos produce un pH bajo

FUNCIÓN EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

Infección oportunista

Muchas especies de flora normal son oportunistas en cuanto a que pueden ocasionar infecciones cuando llegan en cantidad suficiente a áreas protegidas del organismo. Así, por ejemplo, ciertas cepas de *E. coli* pueden llegar a la vejiga urinaria al ascender por la uretra y causar infecciones agudas de vías urinarias. La perforación del colon por ruptura de un divertículo o por una lesión penetrante del abdomen libera heces dentro de la cavidad del peritoneo; es posible que esta contaminación esté seguida de peritonitis o de abscesos intraabdominales, causados por los miembros más oportunistas de la flora. La reducción en las defensas innatas o en la respuesta inmunitaria puede dar por resultado una invasión local y una enfermedad causada por los organismos de la flora normal. Las caries y la

enfermedad periodontal son causadas por organismos que forman parte de la flora normal de la boca (véase capítulo 60).

La flora que alcanza sitios estériles puede causar enfermedades

El compromiso de los sistemas de defensa aumenta la oportunidad de invasión

La flora bucal representa una función importante en la caries dental

Efecto de exclusión

En contraposición al prospecto de una infección oportunista, existe la tendencia de la flora normal a producir condiciones que compiten con patógenos externos y que, por consecuencia, reducen su capacidad para establecer un nicho en el huésped. La flora en el colon de lactantes alimentados con leche materna produce un ambiente hostil a la colonización de patógenos entéricos, al igual que una flora vaginal dominada por lactobacilos. El beneficio de este efecto de exclusión queda demostrado cuando esta flora desaparece. El tratamiento con antibióticos, en particular con agentes de amplio espectro, puede alterar a tal grado la flora normal del tracto gastrointestinal que los organismos resistentes a antibióticos se multiplican en este vacío ecológico. En estas condiciones, el organismo formador de esporas *Clostridium difficile* tiene una ventaja selectiva que le permite sobrevivir, proliferar y producir una colitis tóxica.

La competencia con los patógenos tiene un efecto protector

La terapia con antibióticos puede dar una ventaja competitiva a los patógenos

Preparación del sistema inmunitario

Los organismos de la flora normal tienen una función importante en el desarrollo de la competencia inmunitaria. Los animales nacidos y criados en condiciones totalmente asépticas (animales "estériles" o gnotobióticos) tienen un sistema reticuloendotelial poco desarrollado, bajos niveles séricos de inmunoglobulinas, y ninguno de los anticuerpos para los antígenos de la flora normal que a menudo confieren cierto grado de protección contra patógenos. Existe evidencia de diferencias inmunitarias entre los niños criados en condiciones comunes y aquellos en los que se reduce al mínimo la exposición a flora diversa. Algunos estudios han encontrado un mayor índice de asma en los niños más aislados.

Los animales estériles tienen poca inmunidad hacia la infección microbiana

La baja exposición se correlaciona con el riesgo de asma

PROMOCIÓN DE LA "BUENA" FLORA

El campo de los probióticos promueve la colonización con flora "buena" del tipo de los lactobacilos en el tracto gastrointestinal. Inicialmente Elie Metchnikoff sugirió que la longevidad de los campesinos búlgaros se podía atribuir al consumo de grandes cantidades de yogur; se suponía que los lactobacilos vivos presentes en el yogur reemplazaban la flora del colon con un beneficio general para la salud. Este concepto persiste en la actualidad en relación con el supuesto beneficio del yogur natural (sin pasteurizar), que contiene lactobacilos vivos. Aunque ahora es bien sabido que reemplazar los lactobacilos en la flora del colon del adulto no es algo tan sencillo, se ha tenido cierto éxito con cápsulas que contienen bacterias liofilizadas. En algunos estudios, la administración de preparados que contienen una cepa específica de *Lactobacillus* (cepa GG, LGG de *L. rhamnosus*), ha reducido la duración de la diarrea por rotavirus en niños y prevenido las recaídas de diarrea asociada con antibióticos causada por *C. difficile*.

Es posible que lactobacilos intestinales protejan contra los agentes que provocan diarrea

ENFERMEDAD INFECCIOSA

De las miles de especies de virus, bacterias, hongos y parásitos, sólo una mínima parte tiene algún tipo de participación en la enfermedad. Estas especies se denominan **patógenas**. Existen patógenos de las plantas, patógenos de los animales y patógenos de los peces, al igual que aquellos que son tema de este libro, los patógenos humanos. Entre los patógenos existen grados de potencia denominada **virulencia**, que a veces hace que sea difícil trazar la línea divisoria entre microorganismos benignos y virulentos. Otros patógenos casi siempre se asocian con enfermedad de diversa gravedad. *Yesinia pestis*, que es causante de la peste, produce enfermedad y muerte fulminante en 50 a 75% de las personas que entran en contacto con ella. Es sumamente virulenta. Comprender la base de estas diferencias en virulencia es una de las metas fundamentales de este libro. Cuanto mejor comprendan los estudiantes de medicina la manera en que un patógeno causa enfermedad, mejor preparados estarán para intervenir y salvar a sus pacientes.

Los patógenos son poco comunes

La virulencia varía en gran medida

En el caso de cualquier patógeno, los aspectos básicos de cómo interactúa con el huésped para producir la enfermedad pueden expresarse en función de su epidemiología, patogénesis e inmunidad. En general el conocimiento actual sobre uno o más de estos temas es incompleto. La tarea del médico es relacionar estos temas con los aspectos clínicos de la enfermedad y estar preparado para nuevos avances que los aclaren o, en algunos casos, los modifiquen. No sabemos todo y no todo lo que sabemos es correcto.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología es el "quién, qué, cuándo y dónde" de las enfermedades infecciosas. La importancia de la epidemiología como ciencia fue algo que demostró inicialmente Semmelweis, quien a través sólo del análisis cuidadoso de los datos, determinó cómo se transmite la fiebre puerperal causada por estreptococos. Incluso estableció un medio para prevenir la transmisión (es decir, el lavado de las manos) décadas antes de que se descubriera el organismo en sí. Desde entonces, cada organismo ha formado su propio perfil de estadísticas vitales. Algunos agentes se transmiten por vía aérea, otros a través de la comida y otros por medio de insectos; algunos se dispersan a través del contacto entre personas. La **figura 1-5** presenta algunas de las variables asociadas con esto. Algunos agentes existen en todo el mundo, en tanto que otros sólo se encuentran en ciertos lugares geográficos o circunstancias ecológicas. Conocer la forma en que el organismo ingresa a su víctima y se dispersa resulta crucial para entender la enfermedad. También es esencial cuando se trata del descubrimiento de "nuevas" enfermedades, ya sea verdaderamente nuevas (SIDA) o de reciente descubrimiento (legionelosis). La solución de brotes misteriosos o el reconocimiento de nuevos patrones epidemiológicos por lo general indican el camino para aislar agentes antes desconocidos.

Cada agente tiene su propio modo de propagación

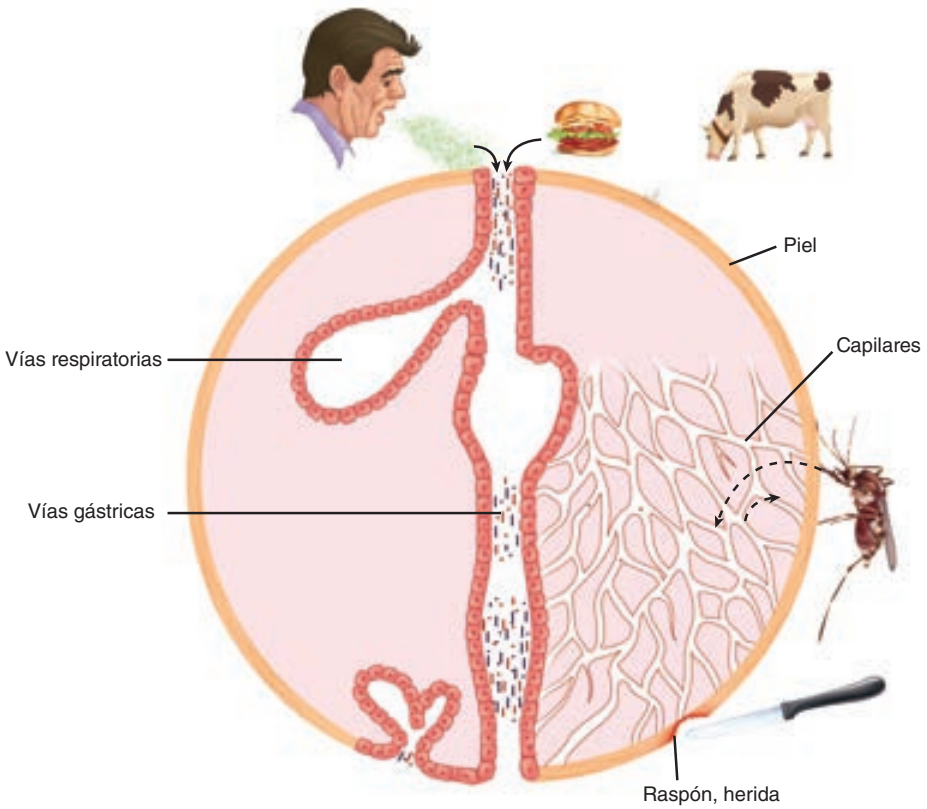


FIGURA 1-5. Sinopsis de la infección. Se muestran las fuentes y sitios potenciales de infección. La infección puede ser endógena, debida a la flora interna normal, o exógena, proveniente de fuentes del exterior.

La desnutrición, las condiciones socioeconómicas pobres, los desastres naturales y las situaciones donde existe higiene inadecuada facilitan la propagación de epidemias y enfermedades. En siglos anteriores, las epidemias, que a veces eran producidas por la introducción de nuevos organismos que tenían virulencia poco común, a menudo producían elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Permanece la posibilidad de recurrencia de viejas infecciones pandémicas y, como ocurre con el SIDA, en la actualidad hay una infección pandémica nueva y extendida. Los tiempos modernos y la tecnología han introducido giros inesperados a la propagación epidemiológica. Los viajes intercontinentales por aire han permitido que las enfermedades salten de un continente a otro, incluso cuando tienen periodos muy cortos de incubación (como el cólera). La eficiencia de la industria de alimentos a veces ha resultado contraproducente cuando los productos distribuidos están contaminados con agentes infecciosos. Los conocidos brotes de infección de *Escherichia coli* O157:H7 asociados con las hamburguesas constituyen un ejemplo. La naturaleza de las fábricas de empaque masivo de cárnicos ha permitido que los organismos provenientes de ganado infectado en granjas aisladas se mezclen con otra carne y se distribuyan de manera amplia y rápida. Para el momento en que se reconocen los brotes, los casos de enfermedad ya se han extendido y ha sido necesario retirar del mercado toneladas de carne. En otros tiempos los brotes locales de la misma fuente se habrían detectado y contenido con mayor rapidez.

Las condiciones socioeconómicas de pobreza fomentan las infecciones

La sociedad moderna quizá facilite la propagación

Por supuesto, la amenaza epidemiológica más ominosa y causante de incertidumbre de estos tiempos no es la amplificación de la transmisión natural, sino el espectro de la propagación antinatural y deliberada. El carbunco es una enfermedad que se transmite en forma poco común por el contacto directo de animales o productos animales con personas. En condiciones naturales produce una úlcera muy desagradable, pero que en general no amenaza la vida. La inhalación de aerosoles producidos por la industria que contienen esporas de carbunco podría causar una neumonía letal a escala masiva. La viruela es la única enfermedad oficialmente erradicada del mundo; ocurrió hace tanto tiempo que la mayor parte de la población nunca ha estado expuesta o inmunizada a ella y, por ende, está vulnerable a su reintroducción. Se desconoce si el bioterrorismo infeccioso funcionará a la escala que contemplan sus perpetradores, pero en el caso del carbunco, es un hecho que se han diseñado complejos sistemas para intentar lograrlo. Ojalá nunca el bioterrorismo sea capaz de funcionar a gran escala.

El carbunco y la viruela son nuevas amenazas bioterroristas

PATOGÉNESIS

Una vez que el patógeno potencial alcanza a su huésped, las características del organismo determinan si ocurrirá o no una enfermedad. La razón primaria por la que los patógenos son tan pocos en relación con el mundo microbiano es que ser un patógeno exitoso es muy complicado; se requieren múltiples características, denominadas factores de virulencia, para persistir, causar enfermedad y escapar para repetir el ciclo. Las variaciones son muchas, pero los mecanismos que emplean muchos patógenos se están analizando ahora a nivel molecular.

La patogenicidad es multifactorial

El primer paso para cualquier patógeno consiste en adherirse y persistir en cualquier sitio al que tenga acceso. En general esto

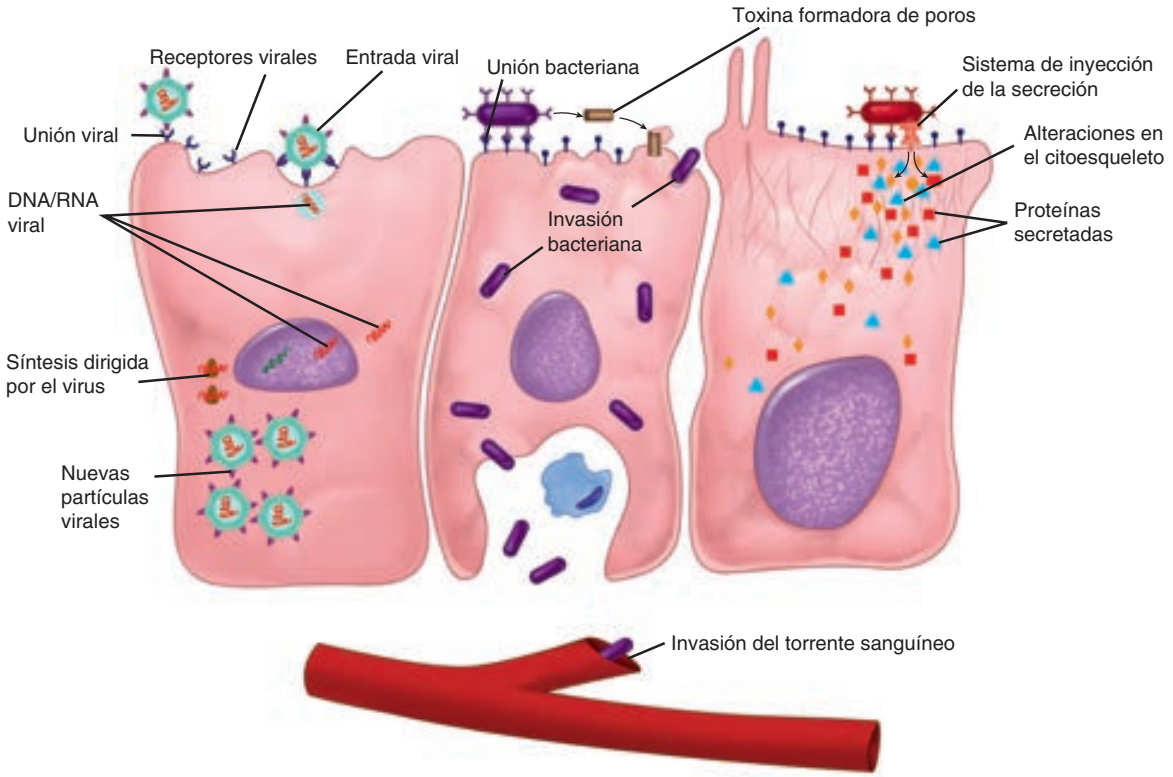


FIGURA 1-6. Vista celular de la infección. *Izquierda.* Un virus se enlaza con la superficie celular, pero sólo puede reproducirse en el interior de la célula. *Centro.* Una célula bacteriana se une a la superficie, invade y se propaga al torrente sanguíneo a través de la célula. *Derecha.* Una célula bacteriana se une a la célula e inyecta proteínas dentro de ella. La célula se altera mientras que el organismo permanece en la superficie.

implica moléculas o estructuras superficiales especializadas que corresponden a receptores en células humanas. Debido a que las células humanas no fueron diseñadas para recibir a los microorganismos, por lo común los patógenos explotan alguna molécula importante para las funciones esenciales de la célula. Para algunos patógenos productores de toxinas este enlace es todo lo que necesitan para producir enfermedad. En el caso de la mayoría de los patógenos, esto simplemente les permite persistir el tiempo suficiente como para proseguir a la siguiente etapa: invasión al interior o más allá de las células mucosas. Para los virus, la invasión de las células es esencial, porque no pueden reproducirse por sí mismos. Los patógenos invasores también deben ser capaces de adaptarse a un nuevo medio; por ejemplo, los nutrientes y el ambiente iónico de la superficie celular difieren de aquellos en el interior de la célula o en la submucosa. Algunos de los pasos en la patogénesis a nivel celular se ilustran en la **figura 1-6**.

Los patógenos tienen moléculas que se enlazan a las células huésped
La invasión requiere adaptación a nuevos ambientes

La persistencia e incluso la invasión no se traducen de manera necesaria e inmediata en una enfermedad. Los organismos invasores deben alterar de alguna forma la función; para algunos es suficiente la respuesta inflamatoria que estimulan. Por ejemplo, un alvéolo pulmonar lleno de neutrófilos que responden a la presencia de *Streptococcus pneumoniae* pierde su capacidad para el intercambio de oxígeno. Mientras más tiempo logre sobrevivir un patógeno ante la respuesta del huésped, mayor será el compromiso en la función del mismo. La mayoría de los patógenos logran algo más que esto. La destrucción de las células huésped (células hospedadoras) a través de la producción de enzimas digestivas, toxinas o multiplicación intracelular se halla entre los mecanismos más comunes. Otros patógenos operan alterando la función de una célula sin causar daño. Algunas de estas acciones se entienden a un nivel molecular. La difteria es producto de una toxina bacteriana que bloquea la síntesis de proteína dentro de la célula huésped. Los detalles de los mecanismos moleculares para esta acción se presentan en la **figura 1-7**. Algunos virus causan la inserción de moléculas en la membrana celular del huésped, lo cual provoca que otras células huésped la ataquen. Las variaciones son diversas y fascinantes.

La inflamación por sí sola puede producir lesión
Es posible que las células se destruyan o que se altere su función

INMUNIDAD

Aunque la ciencia de la inmunología está más allá del alcance de este texto, comprender la respuesta inmunitaria a la infección (capítulo 2) es una parte importante para reconocer los mecanismos patogénicos. De hecho, uno de los atributos más importantes de la virulencia que puede tener cualquier patógeno es su capacidad para evadir la respuesta inmunitaria. Algunos patógenos atacan las células efectoras inmunitarias y otros atraviesan por cambios para confundir a la respuesta inmunitaria. La vieja observación de que parece no haber inmunidad para la gonorrea resulta ser un ejemplo de este último mecanismo: *Neisseria gonorrhoeae*, agente causal de la gonorrea, presenta variaciones antigénicas de estructuras super-

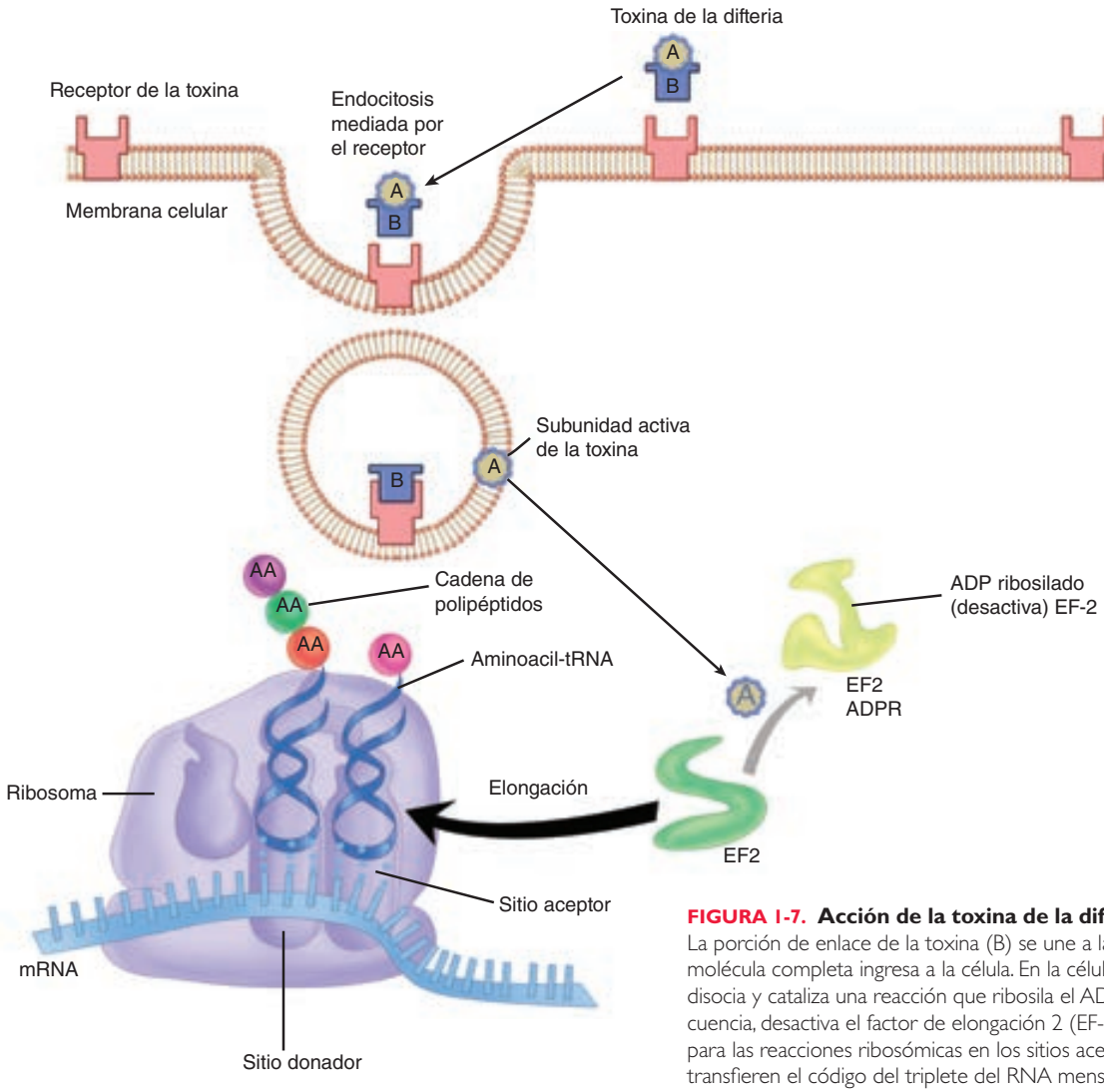


FIGURA 1-7. Acción de la toxina de la difteria, vista molecular. La porción de enlace de la toxina (B) se une a la membrana celular y la molécula completa ingresa a la célula. En la célula, la subunidad A se disocia y cataliza una reacción que ribosila el ADP (ADPR) y, en consecuencia, desactiva el factor de elongación 2 (EF-2). Este factor es esencial para las reacciones ribosómicas en los sitios aceptor y donador que transfieren el código del triplete del RNA mensajero (mRNA) a secuencias de aminoácidos vía el RNA de transferencia (tRNA). La desactivación del EF-2 detiene la formación de la cadena de polipéptidos.

ficiales importantes con tanta rapidez que los anticuerpos dirigidos contra la bacteria se vuelven irrelevantes.

Evadir la respuesta inmunitaria es una de las principales características de la virulencia

Para cada patógeno, el interés principal es si existe inmunidad natural y, en tal caso, si ésta se basa en mecanismos mediados por células (T_H1, IMC) o humorales (T_H2, anticuerpos). Las respuestas humorales y la IMC se estimulan en gran medida con la mayoría de las infecciones, pero en general la respuesta específica a una estructura molecular determinada es dominante en cuanto a mediar la inmunidad a la reinfección. Por ejemplo, la naturaleza repetitiva de las infecciones en la garganta (estreptococo grupo A) durante la infancia no se debe a la variación antigénica, como se describe para la gonorrea. El antígeno contra el cual se dirigen los anticuerpos protectores (proteína M) es estable, pero existe de manera natural en más de 80 tipos y cada tipo requiere su propio anticuerpo específico. Conocer la molécula contra la cual se dirige la respuesta de protección inmunitaria es de particular importancia para crear vacunas preventivas.

Los mecanismos mediados por células o los anticuerpos pueden dar una protección

ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Manifestaciones

La fiebre, el dolor y la inflamación son signos universales de infección. Más allá de esto, los órganos específicos implicados y la velocidad del proceso dominan los signos y síntomas de la enfermedad. La presencia de tos, diarrea y confusión mental representan la alteración de tres sistemas corporales diferentes. Con base en su experiencia clínica, los médicos están familiarizados con la diversidad de comportamientos de los principales patógenos. No obstante, los signos y síntomas se superponen en forma considerable. Los médi-

cos hábiles utilizan su conocimiento para empezar un proceso deductivo que conduzca a la lista de patógenos sospechosos y a una estrategia que les permita realizar un diagnóstico específico y atender al paciente. A través de la evaluación de probabilidades, la comprensión de cómo funcionan las enfermedades constituye una notable ventaja para tomar las decisiones correctas.

Las conclusiones clínicas dependen del sistema o sistemas corporales implicados

Diagnóstico

Una de las principales diferencias entre las enfermedades infecciosas y las de otro tipo es que las probabilidades que se describen antes pueden resolverse de manera específica, a menudo en el curso de una noche. Es posible aislar en el individuo la mayoría de los organismos, hacerlos crecer en un cultivo artificial e identificarlos. Otros se pueden observar bajo el microscopio o detectarse al medir la respuesta inmunitaria específica del huésped. Se han desarrollado modalidades preferenciales para el diagnóstico de cada agente, las cuales se encuentran disponibles en laboratorios clínicos, de hospitales y de instituciones de salud pública en todo el mundo. Es posible confirmar el diagnóstico empírico realizado a partir de las observaciones clínicas para modificar de conformidad el plan de tratamiento. Los nuevos métodos moleculares que detectan la estructura molecular o los genes del agente todavía no resultan prácticos para la mayoría de las enfermedades infecciosas.

Es posible cultivar e identificar los microbios productores de enfermedades

Tratamiento

En los últimos 70 años se han creado nuevas herramientas terapéuticas con una potencia y especificidad notables para el tratamiento de las infecciones bacterianas, las cuales incluyen todos los antibióticos y el conjunto de productos químicos sintéticos que matan o inhiben a los organismos infecciosos, sin provocar toxicidad excesiva para el huésped. Los agentes antibacterianos aprovechan las diferencias estructurales y metabólicas entre las células bacterianas y eucariotas para proveer la selectividad necesaria a fin de lograr una buena terapia antimicrobiana; por ejemplo, la penicilina interfiere con la síntesis de la pared de la célula bacteriana, una estructura sin análogo en las células humanas. Existen menos agentes antimicóticos y antiprotozoarios porque las células eucariotas del huésped y del parásito tienen estrechas semejanzas metabólicas y estructurales. No obstante, los huéspedes y los parásitos sí tienen algunas diferencias notorias y se han creado y desarrollado agentes terapéuticos eficaces para aprovecharlas.

Los antibióticos se dirigen a las estructuras bacterianas que no están presentes en el huésped

La terapia específica para eliminar las enfermedades virales ha planteado dificultades mayores debido a la interrelación tan íntima de la replicación viral con las actividades metabólicas y de replicación de la célula. De este modo, la mayoría de las sustancias que inhiben la replicación viral tienen una toxicidad inaceptable para las células del huésped. A pesar de esto, los avances recientes en virología molecular han identificado blancos virales específicos susceptibles. Los científicos han desarrollado algunos agentes antivirales útiles, incluyendo aquellos que interfieren con la liberación del ácido nucleico viral de su capa protectora de proteína o con los procesos de síntesis y replicación del ácido nucleico de los virus. El desarrollo exitoso de nuevos agentes contra el virus de inmunodeficiencia humana ha implicado dirigirse a las enzimas codificadas por el genoma del virus.

Los agentes antivirales se dirigen a enzimas únicas codificadas por los virus

El éxito de la "época de los antibióticos" se ha visto opacado por el desarrollo de resistencia en los organismos. Los mecanismos que participan son varios, pero con frecuencia incluyen alguna alteración con mutación en la enzima, sitio ribosomal o algún otro blanco contra el cual se dirige el antimicrobiano. En algunos casos, los organismos adquieren nuevas enzimas o bloquean la entrada del antimicrobiano a la célula. Muchas bacterias producen enzimas que desactivan en forma directa a los antibióticos. Para empeorar esta situación, los genes implicados se diseminan con facilidad a través de mecanismos genéticos ambiguos. Se han desarrollado nuevos agentes que de inicio han sido eficaces contra las cepas resistentes, pero en general poco después estas cepas desarrollan resistencia a través de nuevos mecanismos. De ninguna manera esto significa que la batalla esté perdida, pero se ha vuelto una acción de vigilancia constante.

La resistencia complica el tratamiento

Los mecanismos incluyen mutación y desactivación

Prevención

El producto del estudio científico de cualquier enfermedad es su prevención. En el caso de las enfermedades infecciosas, esto incluye medidas de salud pública e inmunización. Dichas medidas de salud pública requieren del conocimiento de los mecanismos de transmisión y de cómo interferir con ellos. La desinfección del agua, la preparación de alimentos, el control de insectos, el lavado de manos y muchas otras medidas impiden que los seres humanos entren en contacto con agentes infecciosos. La inmunización depende del conocimiento de los mecanismos inmunitarios y del diseño de vacunas que estimulen la inmunidad protectora.

Las políticas de salud pública e inmunización constituyen medidas de prevención primaria

La inmunización sigue dos estrategias principales: uso de vacunas con organismos vivos o desactivados. En el primer caso se utilizan organismos vivos atenuados que se han modificado para que no produzcan enfermedad, pero que de todos modos estimulan una reacción de protección inmunitaria. Tales vacunas han sido eficaces, pero tienen el riesgo de que la cepa misma que se utiliza en la vacuna provoque la afección; lo anterior ha ocurrido en el caso de la vacuna oral de la polio que emplea virus vivos. Aunque esto ocurre con muy poca frecuencia, ha ocasionado un regreso al uso de la vacuna desactivada original de Salk. El tema ha vuelto a surgir debido al debate relacionado con las estrategias para el uso de la inmunización contra la viruela como medio de protección contra el bioterrorismo. En esta vacuna se usa el virus de *vaccinia*, un "primo" de la viruela, y su potencial como agente productor de enfermedad es algo que se reconoce desde que Jenner lo empleó en 1798. Se esperaría que esta vacuna provoque una grave enfermedad en individuos inmunocomprometidos (p. ej., por quimioterapia contra el cáncer o que tienen SIDA), quienes representan una proporción significativamente mayor de la población en comparación con la época en la que se dejó de aplicar la vacuna contra la viruela en el

decenio de 1970-1979. ¿La inmunización podría causar más casos de enfermedad de los que previene? Es difícil responderlo.

Las cepas atenuadas estimulan la inmunidad

Las vacunas con organismos vivos pueden causar enfermedad

El método más seguro de inmunización consiste en emplear organismos muertos o, mejor aún, muertos y purificados para que contengan sólo el componente inmunizante; este abordaje requiere un mayor conocimiento de la patogénesis y de los mecanismos de inmunidad. Las vacunas contra la meningitis emplean sólo la cápsula de polisacáridos de la bacteria y en las vacunas para difteria y tétanos, sólo se usa una toxina proteínica desactivada con formalina. La inmunización contra la tos ferina se ha sometido a una transición en este sentido. La vacuna original de células muertas enteras era eficaz, pero causaba un índice significativo de efectos secundarios. La vacuna purificada que contiene la toxina de tos ferina y algunos componentes superficiales produce menos efectos secundarios, al mismo tiempo que conserva su eficacia.

Los componentes purificados representan vacunas seguras

Los abordajes más recientes en uso de vacunas no requieren el uso de organismos vivos ni muertos purificados. A medida que se informa sobre los genomas completos de un número cada vez mayor de patógenos, ha surgido una estrategia completamente genética. Armados con el conocimiento sobre patogénesis molecular y sobre la inmunidad y las herramientas de la genómica y proteómica, ahora los científicos pueden sintetizar una proteína inmunógena sin tener que cultivar el organismo en sí. Tal idea habría asombrado incluso a los más grandes microbiólogos de los dos últimos siglos.

Es posible someter a las vacunas a ingeniería genética

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas siguen siendo tan importantes y fascinantes como siempre. ¿En qué otro campo ocurre el surgimiento de nuevas enfermedades, junto con una mejor comprensión de las anteriores? En un momento en que la revolución en biología molecular y genética ha llevado al umbral de los más novedosos métodos para el control de las infecciones, los bioterroristas amenazan con enfermedades que ya han sido conquistadas. Para resolver este desafío se requiere de un conocimiento firme de los microorganismos patógenos y de la forma en que producen enfermedades, al igual que de una comprensión de sus aspectos clínicos. En opinión de los autores, este texto presenta los principios y hechos que requieren los estudiantes de medicina para comprender las enfermedades infecciosas más importantes.

CAPÍTULO 2

Respuesta inmunitaria a la infección

En el curso de un periodo muy corto, a la inmunidad se le han adjudicado no sólo una multitud de ideas médicas de la mayor importancia, sino también el ser un medio eficaz para combatir toda una serie de males de la peor naturaleza tanto en el humano como en los animales domésticos.

—Elie Metchnikoff, 1905

Los "males" contra los que luchaban Metchnikoff y los otros pioneros de la inmunología eran las infecciones y durante decenios su campo se definió en función de la respuesta inmunitaria a la infección. Ahora se ha comprendido que el sistema inmunitario es una parte tan importante de la función biológica humana cotidiana como los sistemas cardiovascular o renal. En sus estados adaptativos y alterados, las enfermedades infecciosas sólo representan una parte, junto con el cáncer y las enfermedades autoinmunes, que tienen poca o ninguna conexión conocida con las infecciones. Los estudiantes de medicina toman la materia de inmunología como una unidad independiente con su propio texto que cubre el campo de manera amplia. Este capítulo no tiene el propósito de cumplir esa función o de convertirse en una versión abreviada, aunque amplia, de tales fuentes. Se incluye como una reseña general de los aspectos relacionados con la infección para otros estudiantes y como referencia interna acerca de temas que volverán a aparecer en páginas posteriores del libro, entre los cuales se incluyen algunos de los mayores éxitos de la ciencia médica. El avance inicial y continuo de las vacunas que previenen y que tienen el potencial de eliminar las enfermedades sólo es un ejemplo. Asimismo, el conocimiento de la respuesta inmunitaria ante la infección es integral para comprender la patogénesis de las enfermedades infecciosas. Resulta que uno de los principales atributos de un patógeno exitoso es evadir o confundir al sistema inmunitario.

La respuesta inmunitaria hacia las infecciones incluye dos componentes principales: inmunidad innata e inmunidad adaptativa. Los principales efectores de ambas son las células que forman parte de la serie de glóbulos blancos de la sangre derivados de células madre hematopoyéticas en la médula ósea (**figura 2-1**). La inmunidad innata incluye la participación de los sistemas físico, celular y químico del organismo que responden a todos los aspectos de los invasores externos. Éstos incluyen las barreras de mucosa, las células fagocíticas y la acción de las glucoproteínas circulantes como complemento. El aspecto adaptativo se denomina en ocasiones inmunidad específica, debido a que tiene la capacidad para desarrollar nuevas respuestas que son sumamente específicas a los componentes moleculares de los agentes infecciosos y que se denominan **antígenos**. Estos encuentros activan el desarrollo de nuevas respuestas celulares y la producción de anticuerpos circulantes, que tienen un componente de memoria si el invasor regresa. Crear en forma artificial esta memoria es, por supuesto, el propósito final de las vacunas.

INMUNIDAD INNATA (INESPECÍFICA)

La inmunidad innata actúa a través de una serie de mecanismos específicos e inespecíficos que colaboran para crear una serie de vallas para el progreso del patógeno (**cuadro 2-1**). Las primeras son las barreras mecánicas como la piel dura con sus múltiples capas o las membranas mucosas más suaves, pero fusionadas, de las superficies internas. Como se discutió en el capítulo 1, la flora normal de estas áreas presenta organismos notables que compiten por el espacio y los nutrientes. Los movimientos turbulentos de las superficies mucosas y enzimas o los ácidos secretados en su superficie dificultan que un organismo persista. Aquellos que pueden atravesar la mucosa se enfrentan con una población de células que tiene la capacidad de engullirlos y destruirlos. Además, los líquidos corporales contienen sustancias químicas como el complemento que puede dañar directamente al microbio. Todo este proceso tiene interrelaciones con el sistema inmunitario adaptativo. El resultado final de la fagocitosis y de la digestión dentro del macrófago es la presentación del antígeno en su superficie, que es el primer paso en el reconocimiento inmunitario específico.

La piel y las mucosas son barreras

Las células engullen, digieren y presentan antígenos para los microbios

BARRERAS FÍSICAS

Las gruesas capas de piel que contienen queratinas insolubles representan la barrera más formidable contra la infección. Las membranas mucosas de las vías digestivas y urogenitales no son tan fuertes,

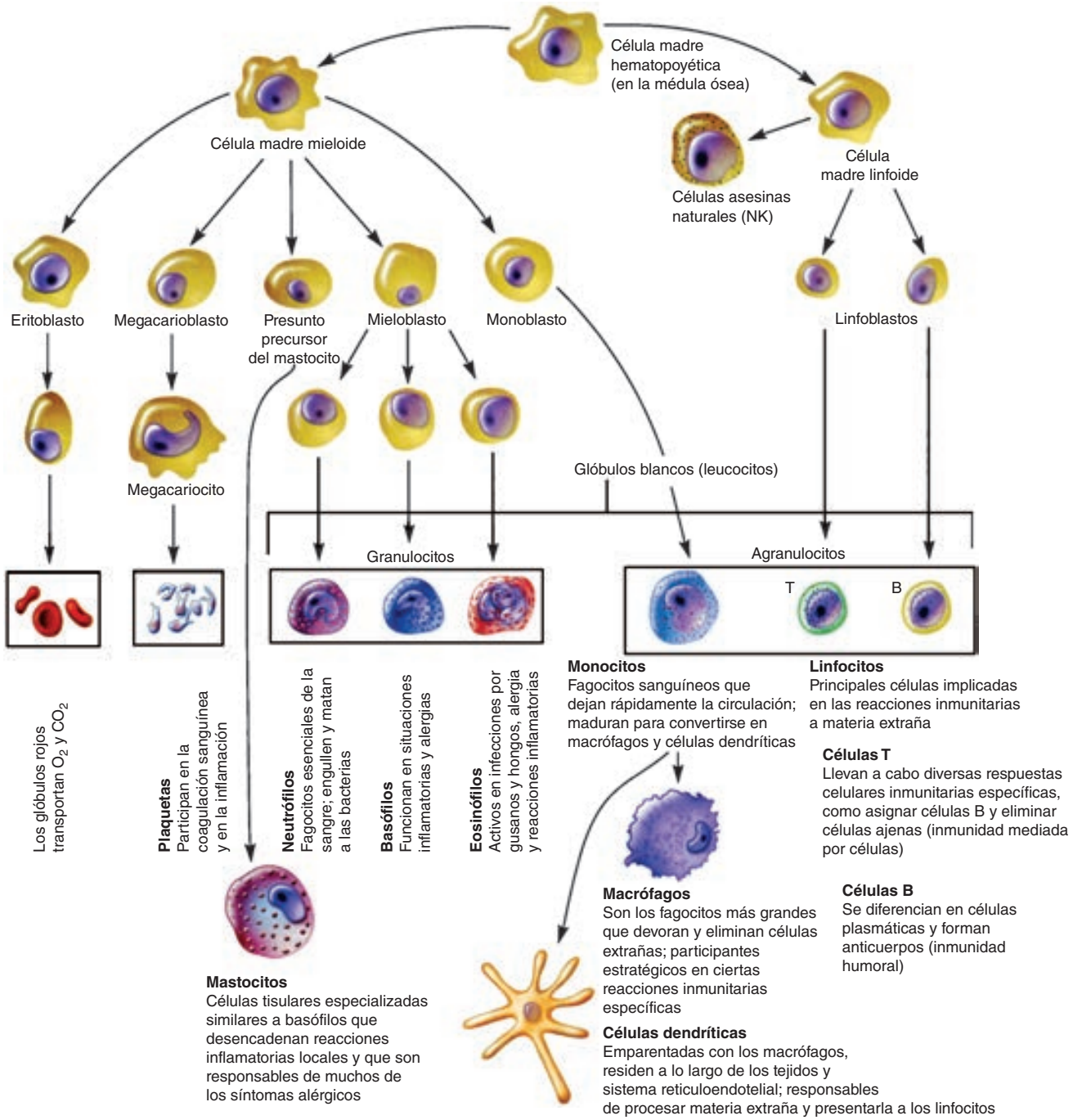

Célula madre hematopoyética (en la médula ósea)
Célula madre mieloide
Célula madre linfoide
Células asesinas naturales (NK)
Eritoblasto
Megacarioblasto
Presunto precursor del mastocito
Mieloblasto
Monoblasto
Linfoblastos
Megacariocito
Glóbulos blancos (leucocitos)
Granulocitos
Agranulocitos
T
B
Los glóbulos rojos transportan O_2 y CO_2
Plaquetas Participan en la coagulación sanguínea y en la inflamación
Neutrófilos Fagocitos esenciales de la sangre; engullen y matan a las bacterias
Basófilos Funcionan en situaciones inflamatorias y alergias
Eosinófilos Activos en infecciones por gusanos y hongos, alergia y reacciones inflamatorias
Monocitos Fagocitos sanguíneos que dejan rápidamente la circulación; maduran para convertirse en macrófagos y células dendríticas
Linfocitos Principales células implicadas en las reacciones inmunitarias a materia extraña
Células T Llevan a cabo diversas respuestas celulares inmunitarias específicas, como asignar células B y eliminar células ajenas (inmunidad mediada por células)
Células B Se diferencian en células plasmáticas y forman anticuerpos (inmunidad humoral)
Macrófagos Son los fagocitos más grandes que devoran y eliminan células extrañas; participantes estratégicos en ciertas reacciones inmunitarias específicas
Mastocitos Células tisulares especializadas similares a basófilos que desencadenan reacciones inflamatorias locales y que son responsables de muchos de los síntomas alérgicos
Células dendríticas Emparentadas con los macrófagos, residen a lo largo de los tejidos y sistema reticuloendotelial; responsables de procesar materia extraña y presentarla a los linfocitos

FIGURA 2-1. Células sanguíneas humanas. Las células madre en la médula ósea se dividen para formar dos linajes de células sanguíneas: (1) las células madre linfoides que originan las células B, que se convierten en células plasmáticas que secretan anticuerpos; células T que se convierten en células T activadas; y células asesinas naturales. (2) La célula progenitora mieloide común produce los granulocitos y monocitos que originan los macrófagos y las células dendríticas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

pero a menudo las bañan secreciones hostiles para los invasores. La lisozima es una enzima que digiere el peptidoglucano, un componente estructural único de la pared celular bacteriana. La lisozima se secreta sobre muchas superficies y está en particular concentrada en las lágrimas de la conjuntiva. El pH ácido de la vagina y en especial del estómago, dificulta la colonización para la mayoría de los organismos. Sólo las partículas pequeñas (5-10 μm) se pueden inhalar a suficiente profundidad dentro de los alvéolos pulmonares debido a que el recubrimiento de las vías respiratorias incluye cilios que las atrapan y mueven hacia la faringe.

La lisozima digiere las paredes de las bacterias

Los cilios alejan las partículas de los alvéolos

CUADRO 2-1 Características de la inmunidad innata en la infección

	LOCALIZACIÓN	ACTIVIDAD CONTRA PATÓGENOS
Células		
Macrófago	Circulación, tejidos	Fagocitosis, digestión
Célula dendrítica	Tejidos	Fagocitosis, digestión
Neutrófilos polimorfonucleares (PMN)	Circulación, tejidos (por migración)	Fagocitosis, digestión
Células M	Membranas mucosas	Endocitosis y transporte a los fagocitos
Receptores de superficie		
Lectina	Fagocito	Reconoce los carbohidratos
Arginina-glicina-arginina (RGD)	Fagocito	Reconoce la secuencia arginina-glicina-ácido aspártico
Patrón molecular asociado con patógenos (PAMP)	Fagocito	Reconoce patrones moleculares únicos de los patógenos
Receptores tipo peaje (*toll-like*:TLR)	Fagocito	PAMP especializado, reconoce LPS bacteriano (TLR-4), peptidoglucano[a] (TLR-2)
Inflamación		
Selectinas	Endotelio	Atrae y se une a PMN
Integrinas	PMN	Se une a las selectinas
Calicreína	Líquido extracelular	Libera bradicinina, prostaglandinas
Mediadores químicos		
Catelicidina	PMN, macrófagos, células epiteliales	Poros iónicos de la membrana
Defensinas	Gránulos PMN	Poros iónicos de la membrana
Complemento (alternativo)	Suero, líquido extracelular	Poros de membrana, receptores de fagocitos
Complemento (lectina)	Suero, líquido extracelular	Receptores de fagocitos

LPS, lipopolisacárido de la membrana externa de bacterias gramnegativas.
[a] Componente de la pared celular de bacterias grampositivas y gramnegativas.

La piel y las superficies mucosas de las vías intestinales y respiratorias también contienen concentraciones de tejido linfoide dentro o junto por debajo de sus capas, lo cual proporciona una defensa de siguiente nivel para los invasores que sobreviven a las defensas ya descritas. Estos agrupamientos linfoides están diseñados para atrapar y entregar a los invasores a alguno de los fagocitos que se describen en la siguiente parte del capítulo. Por ejemplo, en el intestino, las células M (**figura 2-2**), que carecen de los bordes en cepillo recubiertos de vellosidades de sus vecinas, ingieren por endocitosis las bacterias y luego las liberan en una bolsa que contiene macrófagos y componentes linfocíticos (células B y T) del sistema inmunitario adaptativo. El patógeno entérico *Shigella* aprovecha esta receptividad de la célula M para atacar a los enterocitos.

Las células M atrapan a los organismos para entregarlos a los macrófagos y linfocitos

CÉLULAS Y ÓRGANOS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

No todas las células que se muestran en la figura 2-1 participan en el sistema inmunitario; de aquellas que sí lo hacen, no todas responden a la infección. Las células relacionadas con la respuesta inmunitaria tienen en común que se derivan de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea, de las cuales se derivan las series mieloide y linfoide a las que sigue una diferenciación posterior hasta formar sus tipos celulares maduros. De los tipos mostrados, el eritoblasto y el megacariocito no participan en las reacciones inmunes. En la serie mieloide, los basófilos y los mastocitos se ocupan más de las reacciones alérgicas que de las infecciones. Las células de la respuesta inmunitaria se encuentran en todo el cuerpo dentro de la circulación o en lugares fijos en los tejidos. Están concentradas en los ganglios linfáticos y bazo y forman una red unificada de filtración diseñada como sistema centinela de vigilancia. En la serie linfoide, las células destinadas a convertirse en células T maduran en el timo (origen de su nombre). De este modo, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos podrían considerarse como los órganos del sistema inmunitario. Se les conoce de manera colectiva como tejidos linfoides.

Las células madre se diferencian en series mieloide y linfoide

El timo, el bazo y los ganglios linfáticos son órganos del sistema inmunitario

Células que responden a la infección

Monocitos

Monocito es un término morfológico general para las células que incluyen o se diferencian con rapidez (en horas) en macrófagos o células dendríticas; estas últimas son las células del sistema inmunitario que devoran por fagocitosis a los invasores y que los procesan para presentarlos al sistema inmunitario adaptativo. Los **macrófagos** se encuentran en la circulación y en los tejidos, donde en ocasiones reciben el nombre de la región, como los macrófagos alveolares. Poseen receptores de superficie como la manosa y fruc-

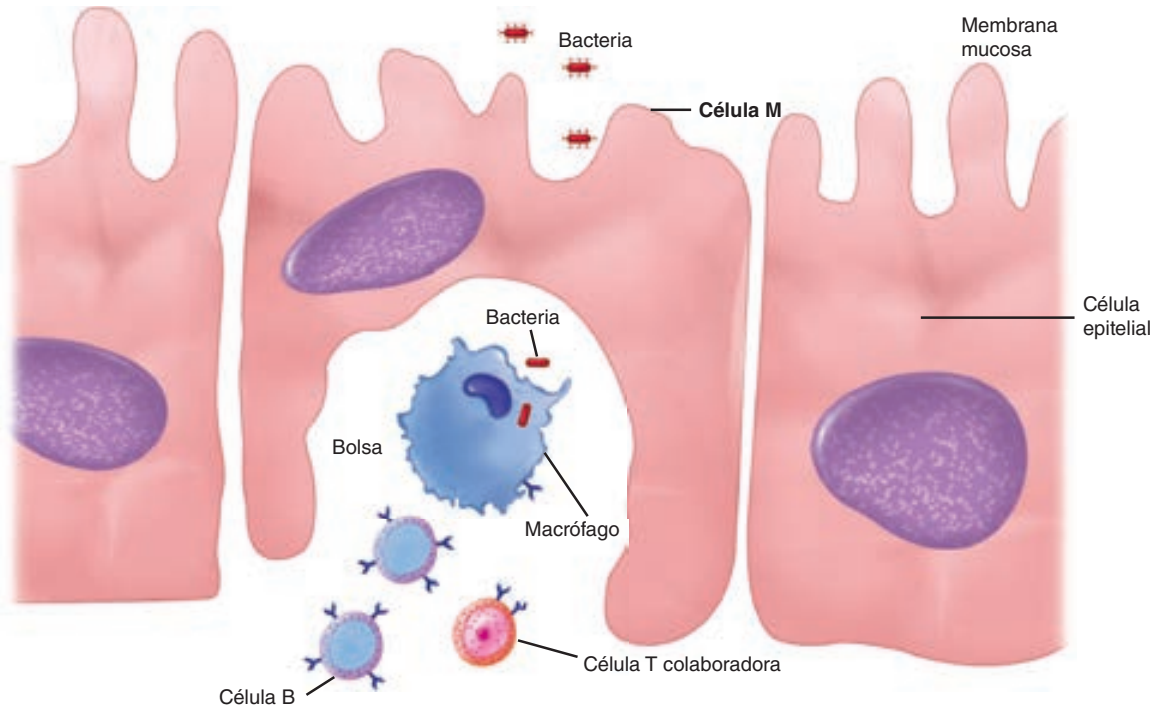


FIGURA 2-2. Célula M. Aquí se representa una célula M entre dos células epiteliales en una membrana mucosa. Ha ingerido por endocitosis un patógeno y lo libera dentro de una bolsa que contiene macrófagos y otras células inmunitarias.

tosa, que reconocen de manera inespecífica los componentes que suelen encontrarse en los patógenos, al igual que receptores más especializados capaces de reconocer los componentes únicos de los microbios, como el liposacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas. También tienen receptores que reconocen anticuerpos y complementos.

Los macrófagos están en la circulación o los tejidos
Los receptores de superficie reconocen los patógenos

Las **células dendríticas** tienen una morfología distintiva en forma de estrella y están presentes en la piel y en las membranas mucosas de las vías respiratorias e intestinales. Al igual que los macrófagos, tienen fagocitosis y presentan antígenos extraños. El reconocimiento superficial incluye un proceso llamado **patrones moleculares asociados con patógenos** (**PAMP**, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*) en los que se reconocen y enlazan patrones moleculares selectivos que son únicos de los patógenos. Después del enlace y fagocitosis, las células dendríticas migran a los tejidos linfoides donde se activan las respuestas inmunitarias específicas.

Las células dendríticas son fagocitos
Migran a los tejidos linfoides

Granulocitos

De las células en la serie de los granulocitos, la más activa es el **neutrófilo polimorfonuclear** o **PMN**; estas células tienen un núcleo multilobulado y gránulos citoplásmicos que contienen enzimas líticas y sustancias antimicrobianas que incluyen peroxidasa, lisozima, defensinas, colagenasa y catelicidinas. Los PMN tienen receptores de superficie para los anticuerpos y complemento y son fagocitos activos. Además de las enzimas digestivas, los PMN tienen otras vías dependientes e independientes del oxígeno para destruir a los microorganismos. A diferencia de los macrófagos, sólo están presentes en la circulación y no en los tejidos, excepto por migración como parte de una respuesta inflamatoria aguda.

Los PMN tienen vías digestivas y de destrucción
Están en la circulación, a menos que migren en una inflamación

Los **eosinófilos** son células no fagocíticas que participan en las reacciones alérgicas junto con los **basófilos** y **mastocitos**. Los eosinófilos también participan en la defensa contra parásitos infecciosos al liberar péptidos e intermediarios de oxígeno dentro del líquido extracelular. Se piensa que estos productos dañan las membranas de los parásitos.

Los eosinófilos dañan a los parásitos

Linfocitos

Los linfocitos son las principales células efectoras del sistema inmunitario adaptativo. Se producen a partir de células madre linfocitarias en la médula ósea y salen de allí en estado estático señaladas para convertirse en células T, células B o células nulas luego de una diferenciación posterior (**figura 2-3**); esto requiere activación mediada por enlace de superficie, que entonces estimula una replicación y diferenciación adicionales.

Las células T, B y nulas están inicialmente estáticas

Las **células B** maduran dentro de la médula ósea y después circulan en la sangre hacia los órganos del sistema linfático. En esos sitios es posible que se activen para convertirse en un plasmocito, que produce anticuerpos. Las **células T** maduran en el timo y luego circulan esperando su activación. Dicha activación da por resultado la producción de citocinas, que son moléculas efectoras para múltiples inmunocitos y células somáticas. Algunas de las células nulas que aún no tienen una finalidad específica se convierten en **células**

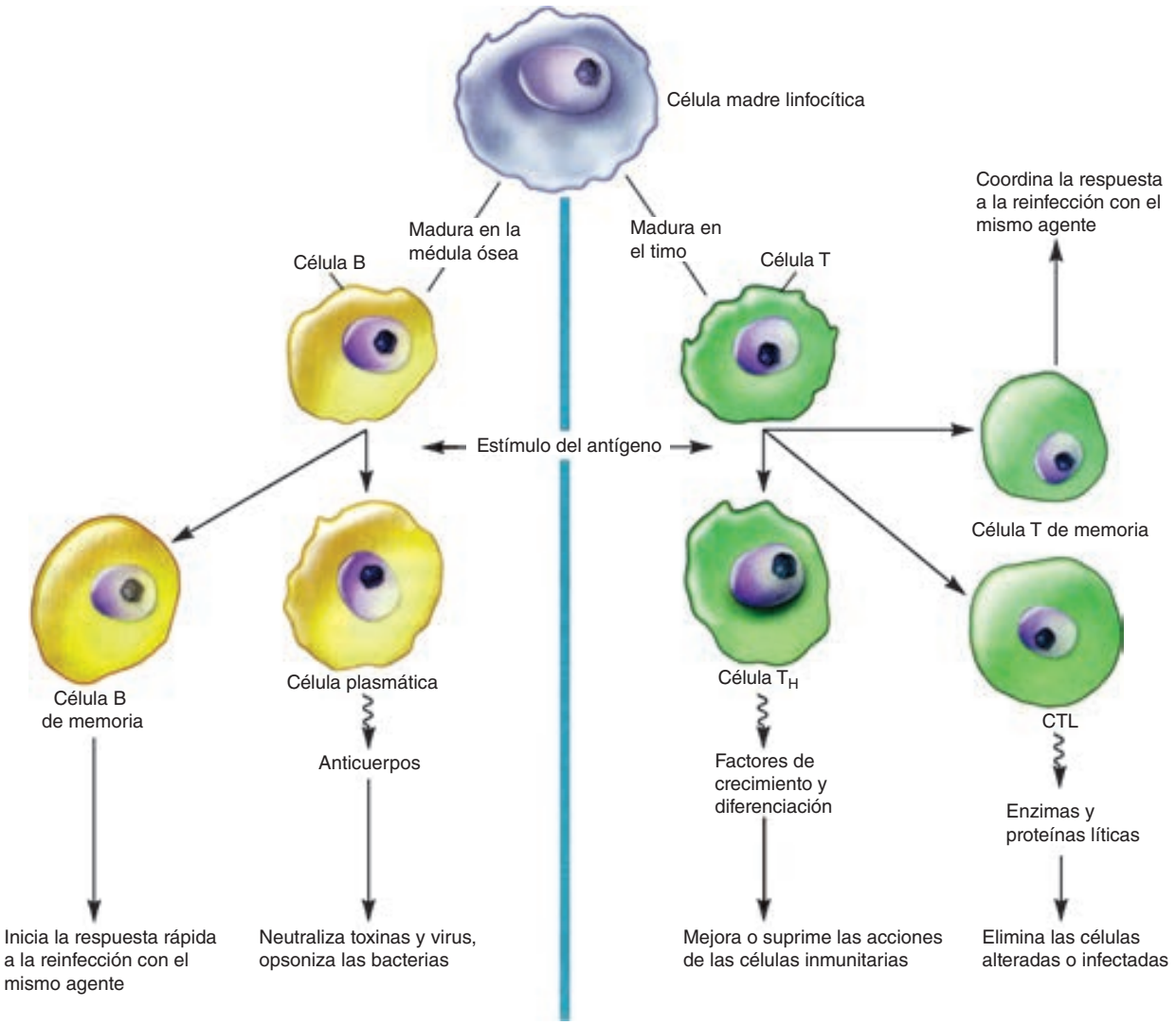

Célula madre linfocítica
Madura en la médula ósea
Madura en el timo
Célula B
Célula T
Coordina la respuesta a la reinfección con el mismo agente
Estímulo del antígeno
Célula T de memoria
Célula B de memoria
Célula plasmática
Célula T_H
CTL
Anticuerpos
Factores de crecimiento y diferenciación
Enzimas y proteínas líticas
Inicia la respuesta rápida a la reinfección con el mismo agente
Neutraliza toxinas y virus, opsoniza las bacterias
Mejora o suprime las acciones de las células inmunitarias
Elimina las células alteradas o infectadas

FIGURA 2-3. Linfocitos B y T. Las células B y T provienen del mismo linaje celular pero difieren en dos tipos funcionales. Las células B y las células T inmaduras son indistinguibles según su morfología. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

asesinas naturales (**NK**, del inglés *natural killer*), que tienen la capacidad de eliminar directamente a las células infectadas con virus.

Las células B forman anticuerpos

Las células T secretan citocinas

Fagocitosis

La fagocitosis es una de las defensas más importantes contra los invasores microbianos (**figura 2-4**). Las principales células implicadas son los PMN, macrófagos y células dendríticas. Para todas ellas, el proceso comienza con los mecanismos superficiales de reconocimiento del patógeno, que bien pueden depender de la opsonización del organismo con el complemento o anticuerpo o ser independientes de la opsonización. En este momento sólo se considerarán los mecanismos independientes de la opsonización, los cuales emplean los mecanismos inespecíficos ya descritos y las interacciones hidrofóbicas entre las bacterias y la superficie del fagocito. Los mecanismos más potentes incluyen a las **lectinas**, que se enlazan con las fracciones de carbohidrato y las interacciones proteína-proteína basadas en una secuencia específica de péptidos (arginina-glicina-arginina o RGD). Estos **receptores de RGD** están presentes en casi todos los fagocitos.

No se requiere opsonización

Reconocimiento de carbohidratos y de secuencias de péptidos

Otro mecanismo es el uso de los PAMP ya mencionados. Los fagocitos han evolucionado una clase distinta denominada **receptores tipo peaje** (**TLR**, del inglés *toll-like receptors*), de los cuales cuando menos se conocen 10 conjuntos. Éstos incluyen grupos que reconocen un patrón molecular en el peptidoglucano bacteriano (TLR-2) y LPS (TLR-4). Los TLR no sólo se enlazan sino que activan vías de señalización que conducen a la inducción de citocinas y otros mecanismos de dirección de la respuesta inmunitaria específica.

Los TLR enlazan LPS, peptidoglucano e inducen citocinas

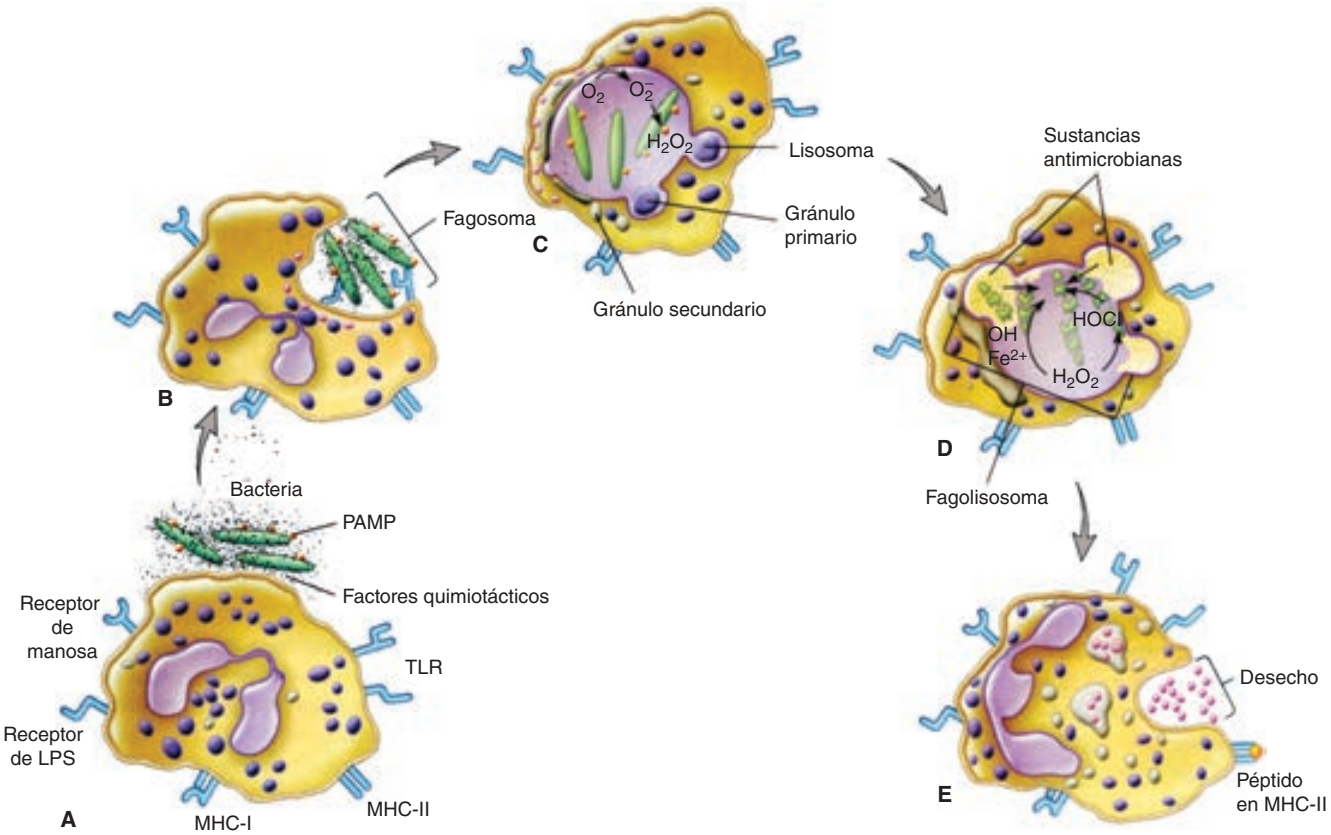


FIGURA 2-4. Fagocitosis. A. El dibujo muestra los receptores en una célula fagocítica, como un macrófago, y los PAMP correspondientes que participan en la fagocitosis. Estos esquemas presentan el proceso de la fagocitosis mostrando la ingestión (**B**), la participación de gránulos primarios y secundarios y eventos de eliminación dependientes del O_2 (**C**), digestión intracelular (**D**) y endocitosis (**E**). Receptor de LPS, receptor de lipopolisacárido; TLR, receptores tipo peaje; MHC-I, proteína principal de histocompatibilidad clase I; MHC-II, proteína principal de histocompatibilidad clase II; PAMP, patrones moleculares asociados con patógenos. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Los organismos atrapados se llevan al interior del fagocito en un fagosoma encapsulado en una membrana que está destinado a fusionarse con los lisosomas internos para formar un **fagolisosoma**; esa es la principal área de eliminación del fagocito. Las enzimas lisosómicas incluyen hidrolasas y proteasas que tienen máxima actividad en el pH ácido dentro del fagolisosoma. De igual manera, dentro del fagocito existen mecanismos oxidativos de eliminación creados por enzimas que producen **intermediarios reactivos del oxígeno** (superóxido, peróxido de hidrógeno, oxígeno singlete) impulsados por un estallido respiratorio metabólico en el citoplasma celular. Estos mecanismos se utilizan particularmente para destruir a las bacterias. Los patógenos bacterianos cuya patogénesis implica la multiplicación más que la destrucción dentro del fagocito, tienen mecanismos para bloquear uno o más de los pasos anteriores. Por ejemplo, algunos patógenos pueden bloquear la fusión del fagosoma con el lisosoma; otros interfieren con la acidificación del fagolisosoma.

Las enzimas digieren en el fagolisosoma ácido
Un estallido respiratorio produce oxígeno reactivo

Otro mecanismo eficaz para algunos virus, hongos y parásitos es la formación de **intermediarios reactivos del nitrógeno** (óxido nítrico, nitrato y nitrito) transportados dentro de una vacuola o en el citoplasma. Los gránulos de PMN contienen una variedad de otras sustancias antimicrobianas, incluyendo péptidos llamados **defensinas**, las cuales actúan aumentando la permeabilidad de las membranas y, además de dirigirse contra las bacterias, también son activas contra los virus envueltos.

El nitrógeno reactivo se dirige contra los virus envueltos

INFLAMACIÓN

La inflamación abarca una serie de acontecimientos en los que se ponen en marcha las células mencionadas en respuesta a una lesión, como un nuevo microbio invasor. Ante el primer ataque, las señales químicas movilizan al sitio inflamado, células, líquidos y otros mediadores para contener, combatir y sanar. En la inflamación aguda, los primeros eventos quizá se noten en el curso de minutos y todo el proceso se resuelva en cuestión de días hasta un par de semanas. A continuación es posible que se presente una inflamación crónica como consecuencia de la resolución incompleta de un proceso agudo o que surja por sí misma como un proceso insidioso y lento. La historia natural de algunas infecciones como la tuberculosis, que siguen este patrón, cursa durante meses, años e incluso décadas.

Aguda = horas a días
Crónica = semanas a meses

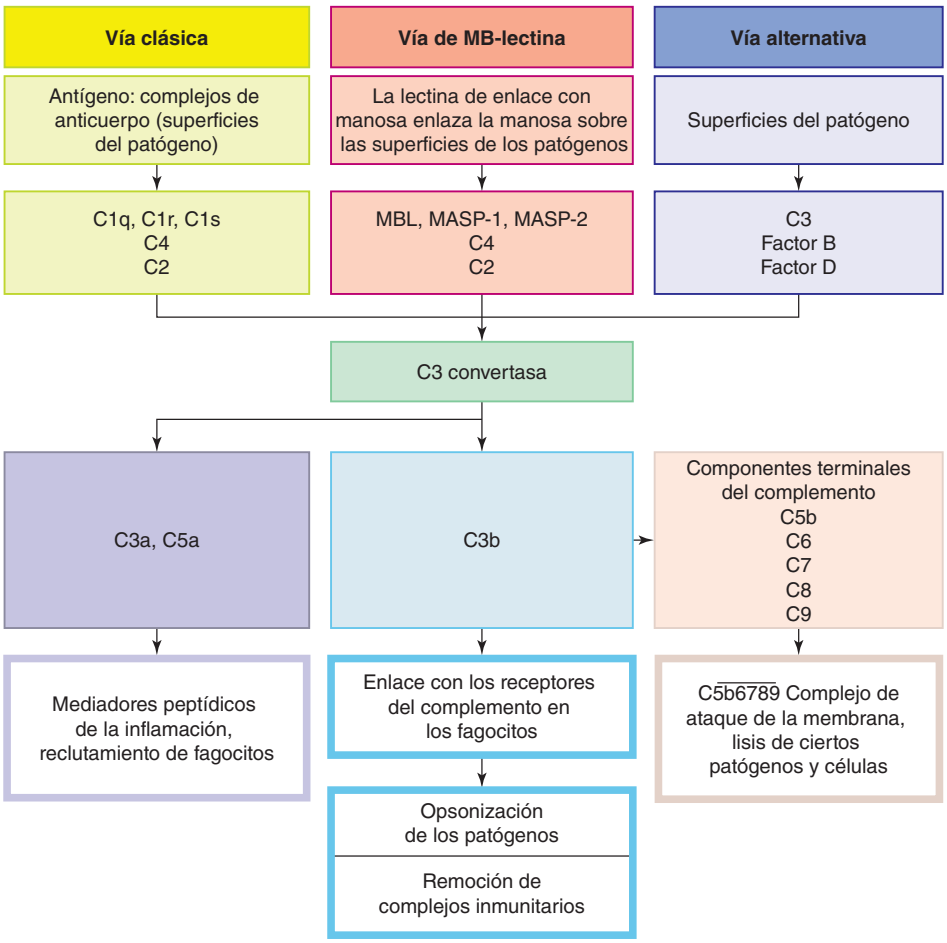


FIGURA 2-5. Componentes y acción del complemento. La activación del complemento implica una serie de reacciones enzimáticas que culminan con la formación de C3 convertasa, que fragmenta el componente C3 del complemento en C3b y C3a. La producción de C3 convertasa es donde convergen las tres vías. El C3a es un péptido mediador de la inflamación local. El C3b tiene un enlace covalente con la membrana de la célula bacteriana y opsoniza a las bacterias, permitiendo que los fagocitos las ingieran. C5a y C5b se generan a partir de la fragmentación de C5 por medio de la C5 convertasa. C5a es también un poderoso péptido mediador de la inflamación. El C5b promueve que los componentes terminales del complemento se ensamblen en un complejo de ataque de la membrana. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

El primer suceso en la **inflamación aguda** es la liberación de señales químicas (quimiocinas) que actúan en las moléculas de adhesión (selectinas) en los capilares locales. Lo anterior hace más lento el movimiento de los PMN que transitan por el sitio y activa las integrinas adhesivas en su superficie, lo cual conduce a una adhesión firme con el endotelio seguida de un paso forzado por la pared endotelial a los tejidos subyacentes. Allí, los factores quimiotácticos liberados por las bacterias los conducen al sitio primario. El aumento en la acidez de los líquidos locales libera enzimas (calicreína, bradicinina) que abren las uniones en las paredes capilares y permiten un aumento en el flujo de líquidos y más leucocitos. La liberación de histamina (de los mastocitos), ácido araquidónico y prostaglandina completa el proceso de inflamación y dolor.

Los PMN migran de los capilares

Las enzimas y los mediadores químicos facilitan la inflamación

La **inflamación crónica** agrupa las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Si se presenta una fase aguda, en general no se percibe y la infiltración celular está compuesta de linfocitos y macrófagos, con un número relativamente pequeño de PMN. En términos generales se asocia con patógenos de lento crecimiento, como las micobacterias, hongos y parásitos, para los que la inmunidad mediada por células (T_H1) es la defensa adaptativa principal. Muchos de estos patógenos tienen mecanismos que les permiten multiplicarse en macrófagos no activados. Si las células T activan efectivamente a los macrófagos, cesa la multiplicación, y la inflamación y lesión son mínimas. En caso contrario, la multiplicación y la inflamación crónica continúan, a veces en forma de un **granuloma**, que es una indicación de un componente de hipersensibilidad destructiva en la inflamación.

Los linfocitos y macrófagos son predominantes

Los granulomas indican incapacidad para resolver la inflamación a través de mecanismos celulares adaptativos

MEDIADORES QUÍMICOS

Los mediadores químicos de la inmunidad innata que tienen actividad antimicrobiana directa incluyen proteínas catiónicas y comple-

mento. Las proteínas catiónicas (catelicidinas, defensinas) actúan sobre las membranas plasmáticas bacterianas a través de la formación de poros iónicos, que alteran la permeabilidad de membrana. El sistema del complemento consiste en una serie de glucoproteínas, que pueden insertarse en forma directa en las membranas de las bacterias o actuar como receptores para los anticuerpos. Las citocinas son proteínas o glucoproteínas liberadas por una población celular que actúan como moléculas indicadoras para otras células. En general se consideran dentro del contexto del sistema inmunitario adaptativo, pero es posible que los microorganismos las estimulen directamente.

Los péptidos alteran la permeabilidad de membrana

Sistema del complemento

El sistema del complemento incluye más de 30 componentes distintos y varios otros precursores. Todos están en el plasma de individuos sanos en formas inactivas que se deben fragmentar con ayuda de enzimas para volverse activos. Cuando esto sucede, se genera una cascada de reacciones, que activa los diversos componentes en una secuencia fija (**figura 2-5**). La diferencia entre las vías se encuentra en los mecanismos para su inicio. Una vez comenzada, cualquier vía puede producir los mismos efectos sobre los patógenos, que incluyen aumento de la fagocitosis, activación de los leucocitos y lisis de las paredes de la célula bacteriana. Un paso importante en el proceso es el recubrimiento del microorganismo con componentes séricos, proceso denominado **opsonización**. El recubrimiento puede ser de proteínas de enlace de manosa, componentes del complemento o anticuerpo. No existe especificidad inmunológica en la activación del complemento o en sus efectos.

Al desencadenarse este sistema, se activa una cascada de múltiples componentes

Las vías difieren en sus mecanismos de inicio

La opsonización es el recubrimiento sérico de los patógenos

Vía alternativa

La vía alternativa se activa en función de los componentes de la pared celular de la bacteria con estructuras superficiales repetitivas como los LPS. Los componentes múltiples se conjuntan en la formación del **complejo de ataque a la membrana**, que se inserta en forma directa dentro de las membranas bacterianas (**figura 2-6**), en particular la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Esto no sólo daña al organismo, sino que también aumenta la fagocitosis debido a que el otro extremo de la molécula tiene receptores para los fagocitos. Las bacterias grampositivas se ven menos afectadas porque no tienen membrana expuesta (véase el capítulo 21). Estas acciones tienen una importancia particular para la eficacia de la inmunidad innata en las primeras etapas de la infección aguda, antes de que el sistema inmunitario adaptativo tenga tiempo para actuar. El componente esencial del complemento para la actividad de la vía alternativa es el componente C3b. La activación y degradación del C3b se regulan por medio de varios factores séricos (factores B, D y H), que pueden modular su actividad. Uno de los principales mecanismos en que los patógenos bloquean el ataque de la vía alternativa es enlazando el factor H a su superficie, lo cual se logra a través de cápsulas bacterianas y proteínas superficiales. Esta concentración del factor H causa degradación local de C3b (véase el capítulo 22, figura 22-4).

Se activa según las superficies de los patógenos

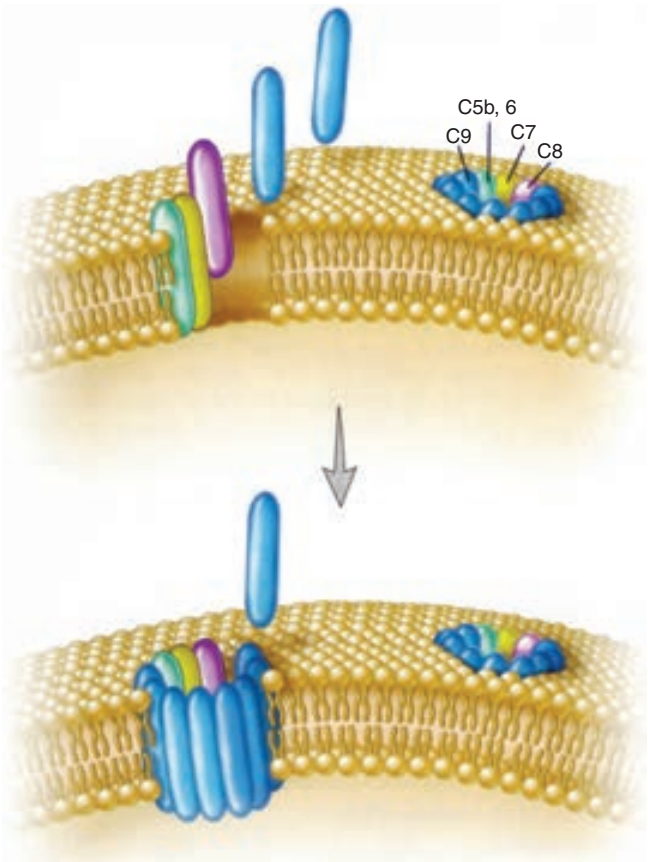


FIGURA 2-6. Complejo de ataque de la membrana del complemento. El complejo de ataque de la membrana (MAC) es una estructura tubular que forma un poro transmembranoso en la membrana plasmática de la célula blanco. La arquitectura de la subunidad de la MAC muestra que el canal transmembrana está formado por múltiples moléculas polimerizadas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

El complejo de ataque a la membrana se inserta y proporciona receptores para los fagocitos

El enlace del factor H acelera la degradación de C3b sobre las cápsulas

Vía de la lectina

Otro medio para activar el sistema del complemento se basa en la formación de carbohidratos de la lectina. En este caso, las lectinas enlazan la manosa, un componente común en la superficie de las bacterias, hongos y de algunos recubrimientos virales, dicho enlace opsoniza al patógeno y aumenta la fagocitosis. De este modo, como en la vía alternativa, la activación proviene de las superficies de los patógenos y procede a través de la misma C3 convertasa (figura 2-5).

Las lectinas se enlazan con la manosa de los patógenos

Vía clásica

La vía clásica del complemento se inicia con el enlace de anticuerpos formados durante la respuesta inmunitaria adaptativa (véase el texto siguiente) con sus antígenos específicos en la superficie de un patógeno. Este enlace es muy específico, pero representa otro caso

CUADRO 2-2 Algunas citocinas actúan en infecciones

	FUENTE CELULAR	FUNCIONES
Interleucinas (IL)		
IL-1	Macrófagos, endotelio, fibroblastos, epiteliales	Diferenciación y función de efectores inflamatorios e inmunitarios
IL-2	Células T (T_H1)	Proliferación de células T, actividad citolítica de las células asesinas naturales (NK)
IL-4	Células T (T_H2), macrófagos, células B	Diferenciación de células T vírgenes a células T colaboradoras, proliferación de células B
IL-8	Macrófagos, endoteliales, células T, queratinocitos, neutrófilos polimorfonucleares (PMN)	Quimioatrayente para PMN y células T, desgranulación de PMN, migración de PMN
IL-10	Células T (T_H2), células B, macrófagos, queratinocitos	Reduce la proliferación de IFN-γ, IL-1, TNF-α, con proliferación de células T citotóxicas CD8+ mediada por IL-2
Interferones (IFN)		
IFN-α/β	Células T, células B, fibroblastos	Actividad antiviral, estimula los macrófagos, expresión del MHC (complejo principal de histocompatibilidad) clase I
IFN-γ	Células T (T_H1, CD8+), células NK	Activación de células T, macrófagos, PMN, células NK, antiviral, expresión del MHC clases I y II
Factor de necrosis tumoral (TNF)		
TNF-α	Células T, macrófagos, células NK	Expresión de citocinas múltiples (factores de crecimiento y transcripción), estimula la respuesta inflamatoria, citotóxico para las células tumorales
TNF-β	Células T, células B	Igual que para TNF-α

de opsonización que activa la cascada del complemento. En este caso, sitios específicos de la porción Fc de las moléculas de inmunoglobulina se enlazan y activan el componente C1 del complemento para iniciar el proceso. La vía y la secuencia de complementos individuales son características de la vía clásica, pero sigue llegando a C3b, el punto común de acción dirigida a los microbios. Como ocurre con la vía alternativa, esta vía clásica crea el complejo de ataque a la membrana, los mediadores de la inflamación y los receptores para los fagocitos en C3b.

La reacción antígeno-anticuerpo expone los sitios de enlace del complemento

C3b tiene receptores para los fagocitos

Citocinas

Citocina es un término amplio que se aplica a las moléculas liberadas de una población celular que están destinadas a tener un efecto en otra población de células (**cuadro 2-2**). A medida que se han descubierto estas proteínas y glucoproteínas, se les ha ido nombrando y clasificando en relación con los efectos biológicos observados en un inicio, pero después se ha descubierto que tienen muchas otras acciones. En el caso de las enfermedades infecciosas, las subcategorías operativas son las **quimiocinas**, que son citocinas quimiotácticas para la migración celular inflamatoria, e **interleucinas** (**IL-1, 2, 3** y así en forma sucesiva) que regulan el crecimiento y la diferenciación entre monocitos y linfocitos. El **factor de necrosis tumoral** (**TNF**, del inglés *tumor necrosis factor*), llamado así por su efecto citotóxico sobre las células tumorales, también puede inducir apoptosis (muerte celular programada) en los fagocitos, característica útil que han incorporado los patógenos. Los **interferones (INF-α, β, γ)** se denominaron así originalmente por su interferencia con la replicación viral (**figura 2-7**), pero ahora se sabe que son esenciales para la activación de células T y macrófagos. A menos que se indique que su significado varía según situaciones específicas, citocina se utiliza para designar a todos los mediadores señalados en estas páginas.

IL, IFN, TNF, quimiocinas son todas citocinas

SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO (ESPECÍFICO)

El sistema inmunitario adaptativo difiere de la respuesta inmunitaria innata en su discriminación entre propio y ajeno y en la magnitud y diversidad de las respuestas inmunitarias sumamente específicas que son posibles (**cuadro 2-3**). También tiene una función de **memoria**, que es capaz de poner en marcha una respuesta acelerada si un invasor regresa. El sistema adaptativo opera en dos amplias direcciones: **inmunidad humoral** e **inmunidad mediada por células**. La inmunidad humoral proviene de **células B** derivadas de la médula ósea y actúa a través de la capacidad de los anticuerpos que produce para fijar moléculas externas llamadas antígenos. La inmunidad mediada por células (o celular) utiliza **células T** que maduran en el timo y que responden a los antígenos atacando en forma directa las células infectadas o secretando citocinas que activan otras células. Como se muestra en la **figura 2-8**, los sistemas de células B y T son interactivos.

Antígenos y epítopos

Un antígeno es cualquier sustancia (casi siempre extraña) que tiene la capacidad para estimular una respuesta inmunitaria cuando se presenta en una forma eficaz. En general son proteínas, polisacáridos o glucolípidos complejos con estructuras inusualmente grandes. Cada

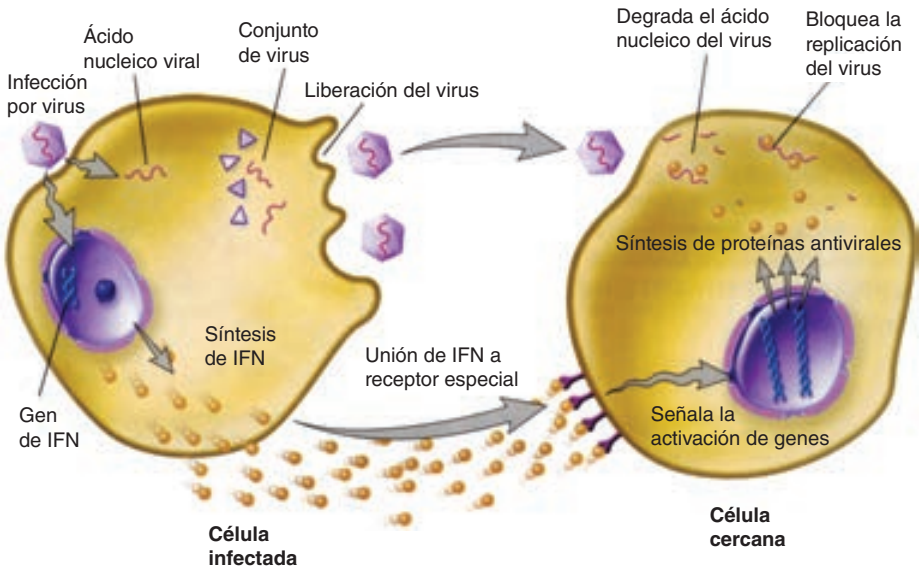


FIGURA 2-7. Acción antiviral del interferón. Con frecuencia, la infección por virus induce la síntesis y liberación de interferón (IFN). El IFN se enlaza con un receptor de gangliósido en la membrana plasmática de una segunda célula y activa la producción de enzimas que hacen resistente a la célula ante la infección viral. Dos de las enzimas más importantes de este tipo son la oligo (A) sintetasa y una proteína cinasa especial. Cuando se infecta una célula estimulada por IFN, se inhibe la síntesis de la proteína viral a través de una endorribonucleasa activa que degrada el RNA viral. Una proteína cinasa activa fosforila e inactiva el factor de iniciación elf-2 que requiere la proteína viral. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

antígeno puede contener muchas subregiones que son los determinantes reales del antígeno, o epítopos. Estos epítopos pueden consistir, a su vez, en péptidos, carbohidratos o lípidos independientes que tienen el tamaño y configuración tridimensional correctos para ajustarse al sitio de combinación de una molécula de anticuerpo o un receptor de célula T (TCR) (**figura 2-9**). Aproximadamente seis unidades de aminoácidos o monosacáridos proporcionan un epítopo de tamaño correcto. Los antígenos que presentan los agentes infecciosos contienen de manera típica múltiples epítopos, incluyendo copias del mismo epítopo. Otras moléculas orgánicas pequeñas que por lo común no estimularían una respuesta inmunitaria pueden hacerlo si se enlazan con un portador más grande, como una proteína; se les llama **haptenos** y tanto éstos como su portador más grande pueden generar la especificidad de la respuesta inmunitaria.

Los antígenos estimulan las respuestas inmunitarias

Los epítopos encajan en el sitio de combinación de receptores de células T y anticuerpos

Un antígeno extraño que ingresa en un huésped humano puede tener un encuentro casual con una célula B cuyo anticuerpo de superficie es capaz de fijarlo. Tal interacción estimula a la célula B para que se multiplique, diferencie y produzca más superficie y anticuerpo soluble de la misma especificidad. En un momento dado, el proceso conduce a la producción de suficiente anticuerpo para fijar más del antígeno. Es más probable que este mecanismo opere con antígenos como los polisacáridos que tienen subunidades repetitivas, lo cual mejora la posibilidad de que se reconozcan los epítopos.

Las células B se multiplican y producen anticuerpo

Los antígenos grandes y complejos, como las proteínas y virus, deben procesarse antes de que el sistema inmunitario pueda reconocer de manera eficaz los epítopos. Este procesamiento ocurre en los macrófagos o células epiteliales especializadas encontradas en la piel y órganos linfoides, donde están adyacentes a otras células de respuesta inmunitaria. El antígeno ingerido se degrada a péptidos de 10 a 20 aminoácidos que presentan las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad a la superficie de la célula huésped para que las reconozcan las células T (figura 2-11).

Primero es necesario procesar los antígenos proteicos

Reconocimiento de la naturaleza ajena

Distinguir entre propio y ajeno es obviamente esencial para conservar la integridad y la homeostasis. El conjunto de genes que controlan estas funciones se denomina **complejo principal de histocompatibilidad** (**MHC**, del inglés *major histocompatibility complex*) y codifica las moléculas presentes en la superficie de casi todas las células humanas. De interés para la infección son las moléculas del MHC clase I y MHC clase II **(figura 2-10).** Las moléculas del **MHC clase I** están en la membrana de casi todas las células, pero las del **MHC clase II** sólo están presentes en algunos leucocitos, como los macrófagos, células dendríticas y algunas células T y B.

El complejo genético MHC codifica las moléculas de la superficie

El MHC II está presente en los macrófagos y células dendríticas

El MHC tanto clase I como clase II participa en el procesamiento de antígenos, pero a través de vías notablemente diferentes (**figura 2-11**). Las moléculas del MHC clase I se enlazan con los productos generados en el citoplasma por un proceso natural de una infección viral. Las proteínas virales se digieren en péptidos dentro de una estructura citoplásmica denominada **proteasoma** y se envían al retículo endoplásmico. En ese lugar encuentran el sitio de enlace de la molécula clase I y se transportan a la superficie para presentación del péptido. Las moléculas del MHC clase II se enlazan con fragmentos que provienen originalmente del exterior de la célula, pero que han sido ingresados dentro de la vacuola endocítica de un fagocito. Después de la digestión de un fagolisosoma, los fragmentos de péptido se combinan con moléculas clase II y avanzan a la superficie para su presentación. Las células T CD8+ reconocen los péptidos presentados por las moléculas del MHC clase I y las células T CD4+ reconocen aquellos presentados por las moléculas del MHC clase II.

El MHC I presenta los péptidos citoplásmicos a CD8+

El MHC II presenta los péptidos extraños a CD4+

RESPUESTA DE LAS CÉLULAS T

Las células T se originan en la médula ósea y migran al timo para su diferenciación. Las que reconocen aquello que pertenece al organismo se destruyen. Aquellas que sobreviven maduran, pero deben aún activarse. Las células T tienen **TCR** específicos en su superficie

CUADRO 2-3 Células que participan en el sistema inmunitario adaptativo

CÉLULA	FUNCIÓN	RECEPTORES ESPECÍFICOS DE ANTÍGENO	MARCADOR CARACTERÍSTICO DE LA SUPERFICIE CELULAR	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
Células B	Producción de anticuerpo	Inmunoglobulina de superficie (Ig M_m)	Receptores de Fc y complemento C3d; MHC (complejo principal de histocompatibilidad) clase II	Se diferencian en células plasmáticas (principales productoras de anticuerpos)
	Presentan antígeno a las células T			
Células T colaboradoras (T_H)	Estimulan a las células B proporcionando señales específicas e inespecíficas (citocina) para activación y diferenciación	Receptor de célula T α/β (TCR)	CD4+	Presentadas por el MHC clase II
	Activan los macrófagos por medio de citocinas			Se pueden clasificar en dos tipos: T_H1 activa macrófagos, produce interferón γ, T_H2 activa las células B, produce IL-4
Célula T citotóxica	Lisan las células que expresan el antígeno, como células con infección viral o aloinjertos	α/β TCR	CD8+	Presentadas por el MHC clase I
Células asesinas naturales (NK)	Lisis espontánea de células tumorales e infectadas	Inhibidores; activadores	Receptor Fc para IgG	Reconocen el MHC clase I
Células T NK	Amplifican tanto la inmunidad mediada por células como la humoral	α/β TCR	CD4+	Expresan un subconjunto restringido de Vα
Macrófagos (monocitos)	Fagocitosis, secreción de citocinas para activar células T (p. ej., IL-I) u otras células accesorias como neutrófilos polimorfonucleares (PMN)	Ninguno, pero pueden "armarse" en función de anticuerpos que enlazan con receptores Fc	Antígenos de la superficie de los macrófagos	Expresan receptores de superficie para el tercer componente activado del complemento (C3), eliminan bacterias a través de estallidos oxidativos
Leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos)	Eliminación por fagocitosis	Ninguno, pero pueden "armarse" en función de anticuerpos		Protectores en infecciones por parásitos, pero pueden ocurrir efectos secundarios adversos como formación de granulomas

con sitios de enlace que se extienden al exterior (**figura 2-12**). Los dos tipos principales de células T son las células T colaboradoras (CD4+) y citotóxicas (CD8+). Las funciones primordiales de las células T en la respuesta inmunitaria son:

1. Reconocimiento de los epítopos péptidos presentados por las moléculas del MHC en sus superficies celulares. A esto les sigue la activación y expansión clonal de las células T en el caso de epítopos asociados con moléculas del MHC clase II.
2. Producción de citocinas que actúan como señales intercelulares y median la activación y modulación de diversos aspectos de la respuesta inmunitaria y de las defensas inespecíficas del huésped.
3. Destrucción directa de células extrañas, de células del huésped que tienen antígenos de superficie ajenos, junto con moléculas del MHC clase I (p. ej., algunas células con infección viral) y de algunas células tumorales reconocidas en términos inmunológicos.

Linfocitos T colaboradores CD4+

Los antígenos estimulan las células T colaboradoras (células T_H) en el contexto de la presentación del MHC clase II y quedan marcadas de manera adicional por la presencia del antígeno de superficie en la célula CD4. Si las células T están en el entorno apropiado del MHC para reconocer en forma específica el antígeno, dichas células se activan. El complejo antígeno-MHC que presenta el macrófago a una célula T determinada es la señal específica que induce a la célula T a activarse y dividirse. En ese punto, las células T colaboradoras siguen ya sea la **vía de T_H1** hacia la inmunidad mediada por células o la **vía T_H2** hacia la producción de anticuerpos y la inmunidad humoral. Antes de esta diferenciación, a veces las células colaboradoras se conocen como T_H0. Las respuestas T_H1 y T_H2 se caracterizan por sus propios conjuntos de citocinas y acciones biológicas. En ambas vías, esta expansión clonar incluye **células de memoria** junto con las células T comprometidas con funciones efectoras. Estas vías se ilustran en la **figura 2-13.**

El antígeno presentado por el MHC II estimula las células T

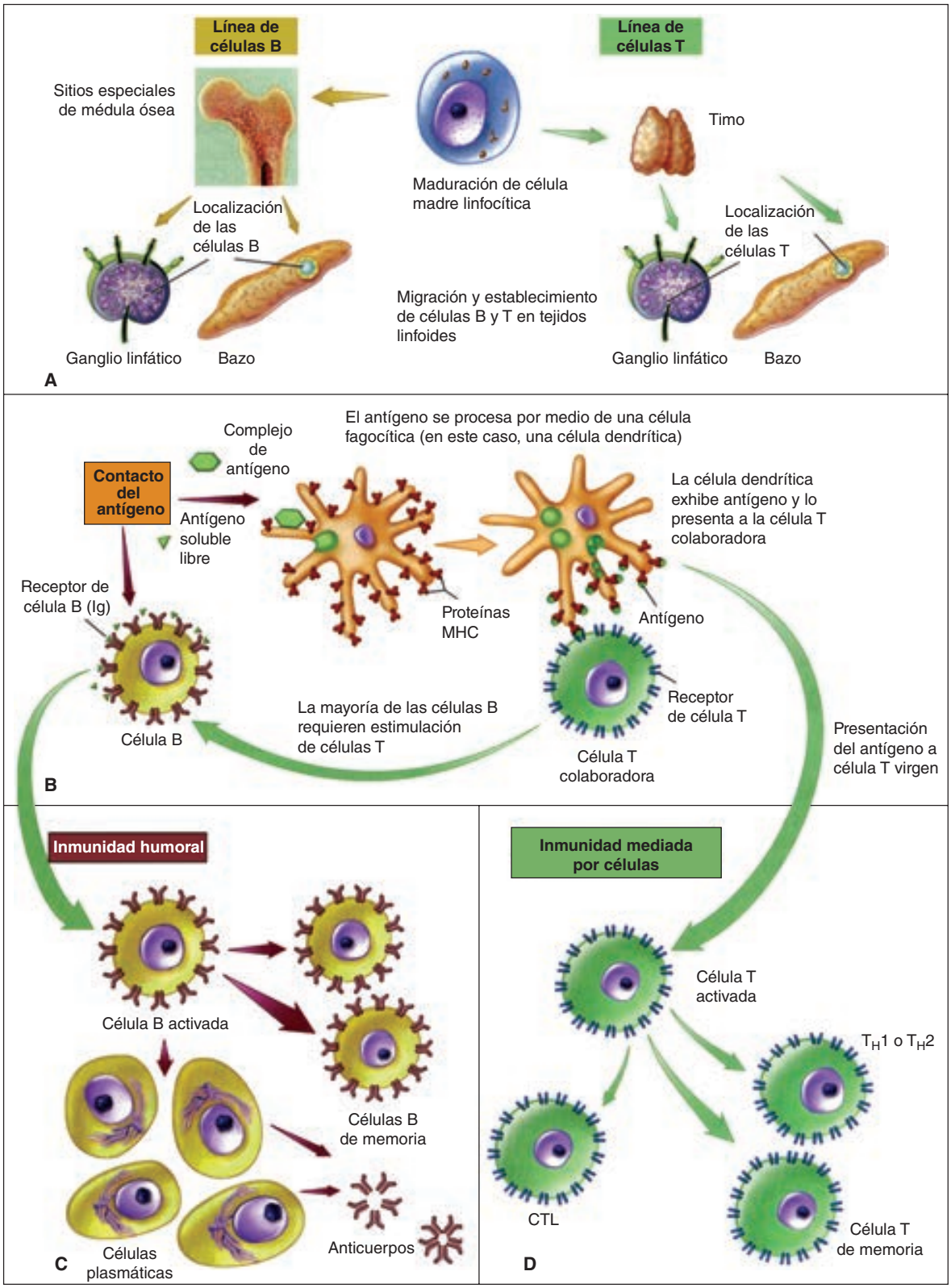


FIGURA 2-8. Desarrollo del sistema inmunitario adquirido. A. Las células madre linfocíticas se desarrollan en precursores de células B y T que migran a la médula ósea o el timo, respectivamente. Las células V y T maduras siembran los tejidos linfoides secundarios. **B.** El enlace del antígeno con el receptor del linfocito activa las células B y T para convertirse en células efectoras. **C.** Los linfocitos B se desarrollan en células de memoria y células plasmáticas secretoras de anticuerpos. **D.** Las células T se desarrollan en células de memoria, células T colaboradoras y células T citotóxicas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

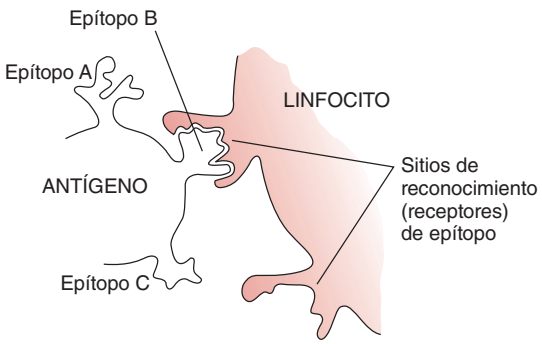


FIGURA 2-9. Epítopos. Esquema del reconocimiento del epítopo por un linfocito de inmunorrespuesta. El epítopo B en el antígeno se enlaza con un sitio de reconocimiento complementario sobre la superficie de la célula de inmunorrespuesta. Los antígenos pueden tener muchos epítopos diferentes, pero un linfocito de inmunorrespuesta tiene receptores con sólo una especificidad. En la mayoría de los casos, los epítopos se reconocen en la superficie de los macrófagos que han procesado el antígeno. El receptor de antígenos en las células B es el sitio de combinación para la inmunoglobulina superficial.

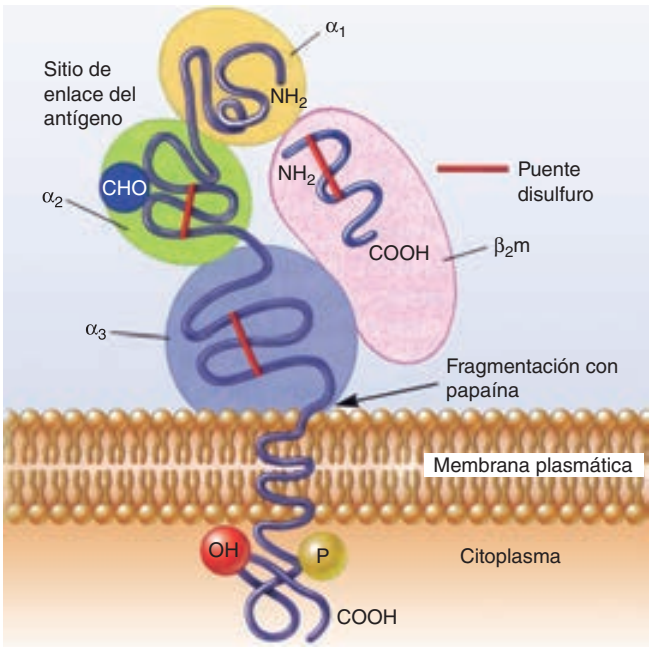
Las células T_H1 se asocian con reacciones mediadas por células
Las células T_H2 se asocian con producción de anticuerpos

Linfocitos T citotóxicos CD8+

Los linfocitos T citotóxicos CD8+ (CTL) son una segunda clase de células efectoras. Son letales para las células que expresan el epítopo contra el cual están dirigidas cuando este epítopo está presentado por moléculas del MHC clase I. También tienen sitios específicos de reconocimiento de epítopos, pero se caracterizan por el marcador de superficie en las células CD8; de este modo, se les conoce como células T citotóxicas CD8+; estas células reconocen la asociación de los epítopos antigénicos con moléculas del MHC clase I en una amplia variedad de células del cuerpo. En el caso de células infectadas por virus, las células citotóxicas CD8+ previenen la producción y liberación del virus al eliminar a las células huésped antes de que se complete la síntesis o ensamblaje virales (**figura 2-14**). La destrucción de las células infectadas con virus se logra a través de una acción similar a la del complemento mediada por perforinas, que también facilitan la entrada a la célula de enzimas (granzimas) que activan la apoptosis.
Los linfocitos CD8+ reaccionan con el MHC I
Eliminan células infectadas por virus

Superantígenos

Un grupo de antígenos ha recibido el nombre de superantígenos debido a que estimulan un número mucho mayor de células T de lo que se pronosticaría con base en la especificidad de combinar una diversidad de sitios; lo anterior causa una liberación masiva de citocina. La acción de los superantígenos se basa en su capacidad para enlazarse directamente con proteínas del MHC y con regiones Vβ particulares del TCR sin implicar el sitio de combinación del antígeno. Los superantígenos individuales reconocen partes expuestas definidas por residuos estructurales que son comunes a la estructura de una o más regiones Vβ; pueden estimular directamente cualquier célula T que porte esos sitios Vβ. Una variedad de productos microbianos se han identificado como superantígenos. Este tema se



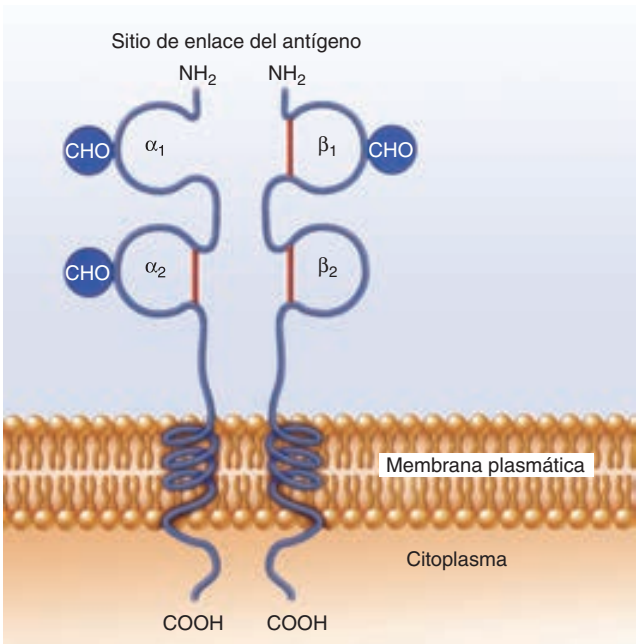


FIGURA 2-10. Moléculas del MHC clase I y clase II. A. La molécula clase I es un heterodímero compuesto de la proteína alfa, que se divide en tres dominios: α_1, α_2 y α_3 y la proteína microglobulina β_2. **B.** La molécula de clase II es un heterodímero compuesto de dos proteínas distintas llamadas alfa y beta. Cada una se divide en dos dominios α_1, α_2 y β_1, β_2, respectivamente. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

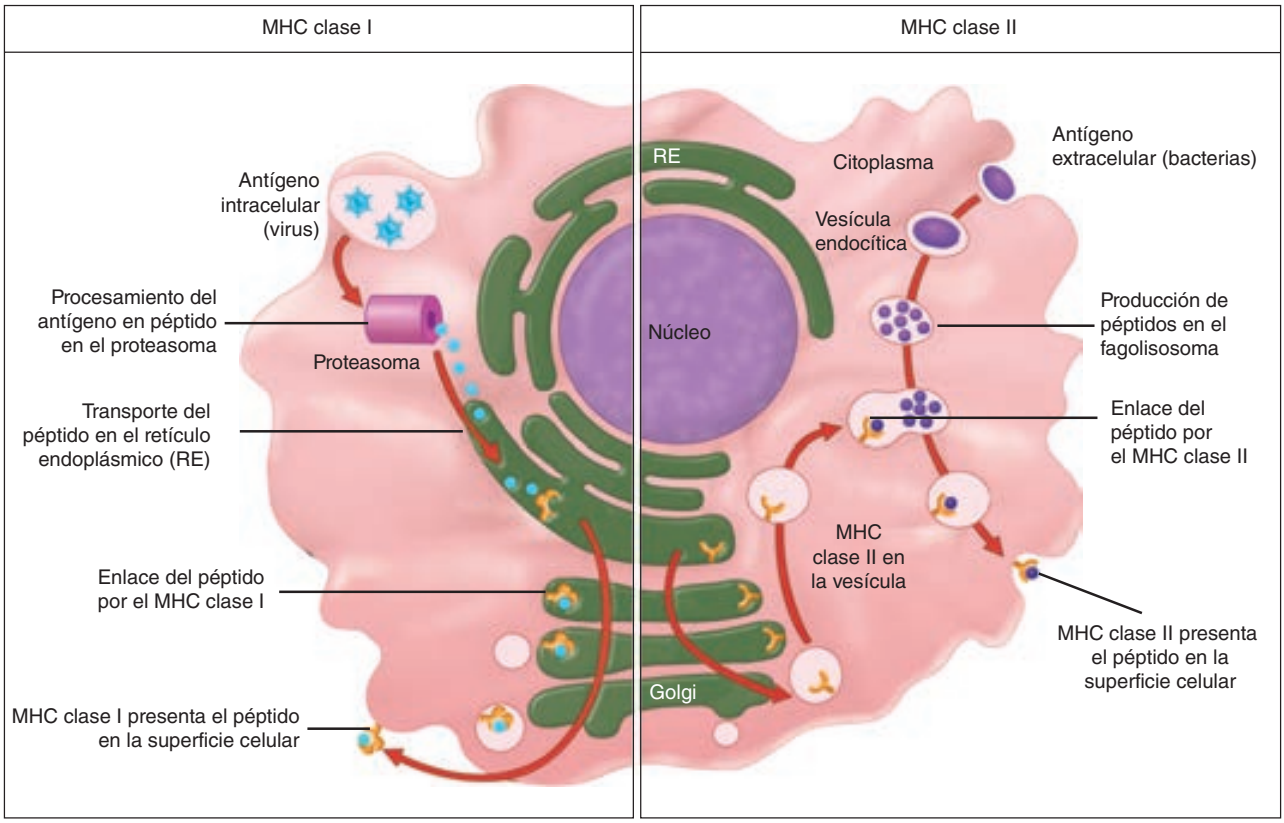

MHC clase I
MHC clase II
Antígeno intracelular (virus)
Procesamiento del antígeno en péptido en el proteasoma
Proteasoma
Transporte del péptido en el retículo endoplásmico (RE)
Enlace del péptido por el MHC clase I
MHC clase I presenta el péptido en la superficie celular
RE
Citoplasma
Vesícula endocítica
Núcleo
Antígeno extracelular (bacterias)
Producción de péptidos en el fagolisosoma
Enlace del péptido por el MHC clase II
MHC clase II en la vesícula
MHC clase II presenta el péptido en la superficie celular
Golgi

FIGURA 2-11. Procesamiento y presentación de los antígenos. A. Los antígenos que se originan en el citoplasma son digeridos por el proteasoma y se convierten en péptidos. Los péptidos se enlazan con moléculas del MHC clase I en el retículo endoplásmico (RE) y se transportan a la superficie para presentarlos. **B.** Los antígenos que se originan fuera de la célula son ingeridos por endocitosis y digeridos en el fagolisosoma. Los péptidos digeridos se enlazan con moléculas del MHC clase II en el ER y se les transporta a la superficie para presentación. MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

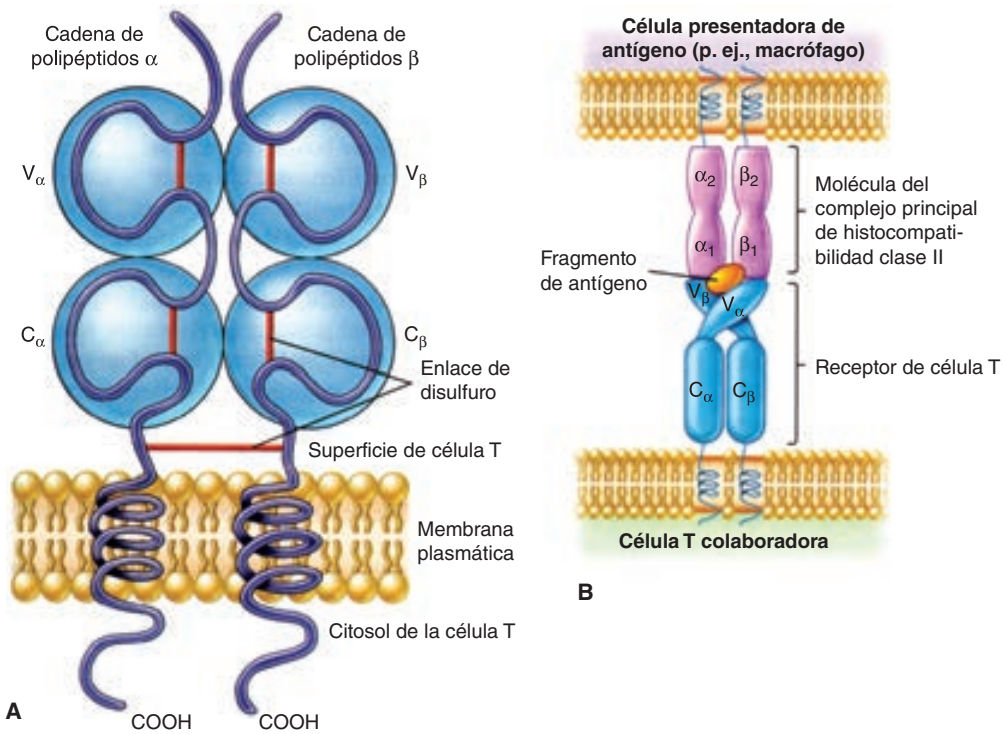


FIGURA 2-12. Receptor de célula T y activación de célula T colaboradora. A. Estructura del receptor de antígeno de la célula T. **B.** Una célula que presenta el antígeno comienza el proceso de activación evidenciando un fragmento peptídico del antígeno en su molécula del MHC clase II. Una célula T colaboradora se activa después de que la región variable de su receptor (Vα, Vβ) reacciona con el fragmento. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

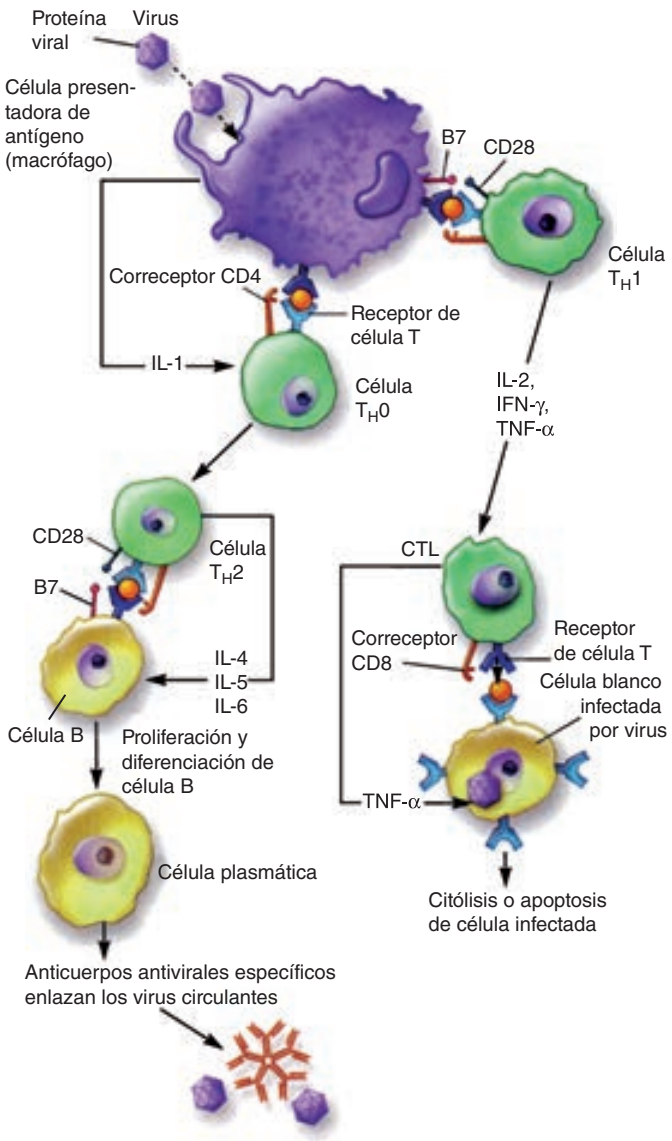


FIGURA 2-13. Respuestas de las células T. Un macrófago fagocita un virus, y un pequeño fragmento de antígeno (péptido) se presenta a las células T_H vírgenes en asociación con moléculas del MHC clase II. Una vez activada, la célula T_H0 puede diferenciarse en una célula T_H2 que secreta las citocinas que causan proliferación de células B y secreción subsiguiente de anticuerpos antivirales específicos. De manera alternativa, se diferencian en células T_H1 que secretan citocinas, las cuales regulan la proliferación de células T citotóxicas (CTL). Una vez que prolifera una CTL y se diferencia en una célula efectora activada, ataca y causa lisis o apoptosis de una célula infectada por virus. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

analiza en forma adicional en el capítulo 22 (véase la figura 22-6) y en los capítulos 24 y 25 con una descripción de su función en los **síndromes de choque tóxico** causados por *Staphylococcus aureus* y estreptococos del grupo A.

Los superantígenos se enlazan directamente con proteínas del MHC y la región Vβ del TCR

Estimulan una proporción mayor de células T

Inmunidad mediada por células

En el control de infecciones, la inmunidad mediada por células es la más importante en la respuesta a patógenos intracelulares obligados y facultativos, entre los que se incluyen algunas bacterias de lento crecimiento como las micobacterias y hongos contra los cuales las respuestas de los anticuerpos parecen ser ineficientes. Los mecanismos son complejos e incluyen varias citocinas con mecanismos de retroalimentación amplificadores para su producción. Después del procesamiento inicial del antígeno para estimular la activación de la célula T CD4+ que reconoce el antígeno, la retroalimentación de citocina de las células CD4+ a los macrófagos incrementa en forma adicional su expansión clonal (incluyendo células de memoria) y activa los linfocitos T CD8+ (citotóxicos). Otras citocinas de las células T CD4+ atraen a los macrófagos al sitio de la infección, los mantienen en ese lugar y los activan para aumentar en gran medida la actividad microbicida. El resultado de las actividades individuales y cooperativas de las células T, macrófagos y sus productos es una movilización progresiva de una diversidad de defensas del huésped al sitio de la infección y una actividad sumamente aumentada de los macrófagos. En el caso de la tuberculosis, el IFN-γ inhibe la replicación de micobacterias dentro de los macrófagos. En infecciones virales, los linfocitos CD8+ citotóxicos destruyen su hábitat celular haciendo que viriones ya ensamblados estén accesibles a los anticuerpos circulantes.

De importancia primaria con patógenos intracelulares

Los linfocitos T colaboradores y citotóxicos interactúan

Los macrófagos se movilizan y amplifican

CÉLULAS B Y RESPUESTAS DE LOS ANTICUERPOS

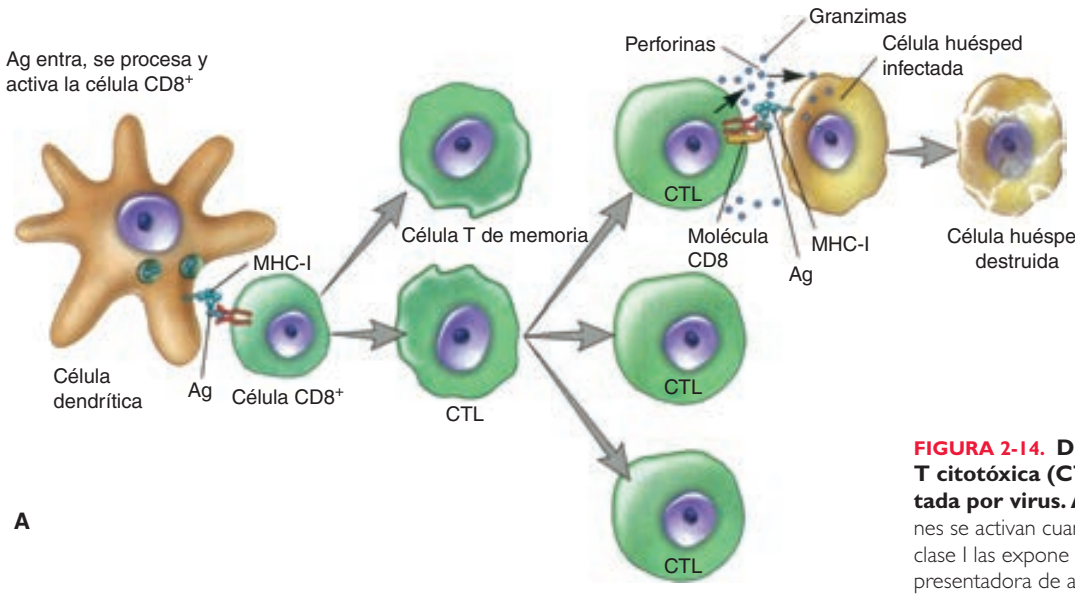
Los linfocitos B son las células responsables de las respuestas de los anticuerpos. Se desarrollan a partir de células precursoras en la médula ósea antes de migrar a otros tejidos linfáticos. Cada célula madura de esta serie porta un sitio específico de reconocimiento de epítopo en su superficie; dicho receptor de la célula B es en realidad un monómero de una forma de anticuerpo (IgM) orientado con sus sitios de enlace dirigidos hacia el exterior. Al enlazar el antígeno, el complejo receptor-antígeno se internaliza para iniciar la producción de anticuerpo por parte de la célula B estimulada. En este proceso, los linfocitos B se multiplican, diferenciándose ya sea en **células de memoria** o **plasmáticas**. Las células plasmáticas son células terminales que se adaptan para secreción de grandes cantidades de anticuerpos. Además de su papel esencial en la producción de anticuerpos, las células B también pueden presentar antígeno a las células T.

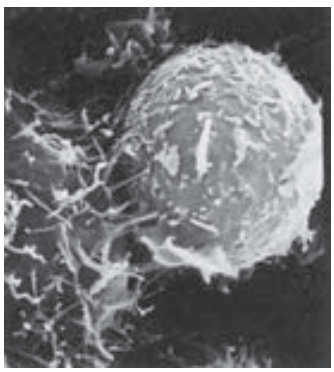
Las células B transportan sitios de reconocimiento de epítopos en su superficie

Las células estimuladas se diferencian para formar células de memoria y células plasmáticas

Existen dos amplios tipos de activación del antígeno: dependiente de T e independiente de T. Las reacciones **dependientes de T** son aquellas que utilizan la cooperación entre las células T colaboradoras y las células B para iniciar el proceso de producción de anticuerpos de la manera que se muestra en la figura 2-13. Tal es el mecanismo evocado por las proteínas y haptenos enlazados con proteínas. La respuesta es fuerte e incluye a las células de memoria, de modo que se puede estimular en el caso de inmunización.

La reacción dependiente de T tiene memoria




B

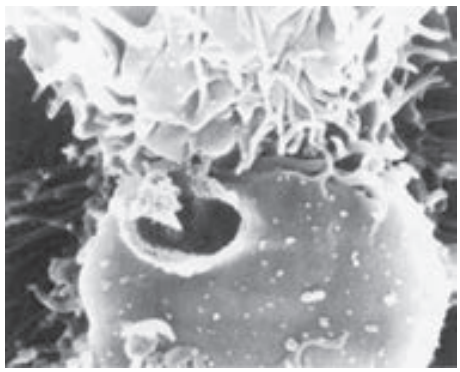

C

FIGURA 2-14. Destrucción de una célula T citotóxica (CTL) de una célula infectada por virus. A. Las células T CD8+ vírgenes se activan cuando una molécula del MHC clase I las expone al antígeno en una célula presentadora de antígeno. La activación de dicho antígeno conduce al desarrollo de CTL efectoras y células de memoria. Las CTL efectoras y sus células de memoria reaccionan de manera subsiguiente con el antígeno expresado en las moléculas del MHC clase I de cualquier célula huésped para destruirla. A menudo, la citotoxicidad de las células T implica la vía de la perforina y conduce a apoptosis o citólisis. MHC, complejo principal de histocompatibilidad. **B.** La CTL (izquierda) hace contacto con la célula blanco (derecha). **C.** Las perforinas forman poros en la membrana de la célula blanco. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Las respuestas **independientes de T** son aquellas que no requieren ayuda de las células T para estimular la producción de anticuerpos en las células B. Las evocan las grandes moléculas con muchas unidades repetitivas como los polisacáridos. A primera vista, esta independencia parece ser ventajosa, pero estas reacciones no son iguales a las respuestas dependientes de T. En general, el anticuerpo tiene menor afinidad por su antígeno y una menor duración en la circulación. No se producen células de memoria y dichas respuestas independientes de T maduran con más lentitud que sus contrapartes dependientes. Esta demora en la maduración puede contribuir a un aumento en la susceptibilidad hacia algunas infecciones bacterianas en los primeros años de vida. Con toda certeza contribuye a la incapacidad de las vacunas polisacáridas purificadas para inmunizar en forma eficiente a los niños menores de dos años. Para el uso con niños, estas vacunas han sido reemplazadas con un abordaje que utiliza hapteno, en el que el polisacárido se conjuga con proteína. En esta forma, el anticuerpo generado por el mecanismo dependiente de T (proteína portadora) sigue teniendo especificidad para los epítopos de polisacárido.

Las respuestas independientes de las células T son más débiles y carecen de memoria

Tiene respuesta deficiente antes de los dos años de edad

Después de la confrontación con el antígeno extraño, existe un periodo de demora de 4 a 6 días antes de que sea posible detectar el anticuerpo en sangre. Este periodo refleja los acontecimientos ocurridos en el reconocimiento del antígeno, su procesamiento y la activación específica de las células del sistema inmunitario. El primer suceso es la depuración del antígeno dentro de la circulación por medio de lo que, en esencia, es un proceso metabólico en el que se reconoce el antígeno en un sentido inespecífico y se ingiere. La gran mayoría de antígenos termina en los fagocitos circulantes o en macrófagos estacionarios. Los macrófagos procesan el antígeno, de modo que las fracciones inmunogénicas puedan presentarse a las células T, las cuales causan entonces que las células B produzcan inmunoglobulinas. El sistema de formación de anticuerpos es un sistema de aprendizaje que responde al desafío presentado por las moléculas extrañas produciendo grandes cantidades de anticuerpos específicos. Además, es frecuente que la afinidad por su sitio de enlace con el antígeno reconocido de manera específica aumente con el tiempo o con un enfrentamiento secundario.

El procesamiento del antígeno causa demora en la respuesta de los anticuerpos

El sistema de aprendizaje aumenta la afinidad con el tiempo o con un enfrentamiento secundario

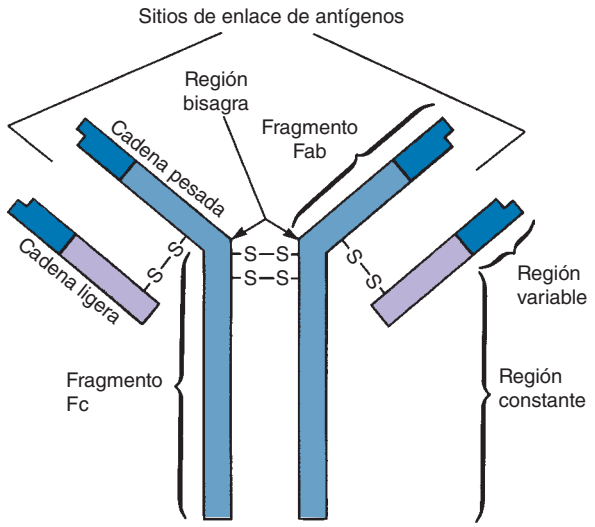


FIGURA 2-15. Estructura de la inmunoglobulina G. La molécula de IgG consiste en dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas unidas por enlaces disulfuro. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Estructura de los anticuerpos

Los anticuerpos pertenecen a la familia de proteínas de la **inmunoglobulina**, que se presenta en grandes cantidades en el suero y en las superficies de las células B. De los cinco tipos estructurales conocidos, tres (IgG, IgM e IgA) participan en la defensa contra infecciones. La estructura básica de una inmunoglobulina se ilustra en la **figura 2-15**, donde se presenta una molécula de **IgG**. Las inmunoglobulinas tienen una estructura tetrámera básica que consiste en dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas de polipéptidos que se asocian en general como pares ligeros/pesados con enlaces disulfuro. Los dos pares ligeros/pesados se asocian de manera covalente a través de enlaces disulfuro para formar el tetrámero. Existen dos tipos de cadenas ligeras, κ y λ, que son los productos de *loci* genéticos distintos. La clase o isótopo de la inmunoglobulina está definido por el tipo de cadena pesada que se expresa.

Las inmunoglobulinas tienen estructura tetrámera en la que se combinan cadenas ligeras y pesadas

Los isótopos están definidos por el tipo de cadena pesada

La estructura en forma de Y incluye dos **sitios de enlace de antígenos** (**Fab**), formados por la interacción de los **dominios variables** de la cadena pesada y la cadena ligera. El tallo se denomina **fragmento Fc**. Los anticuerpos llevan a cabo dos amplios conjuntos de funciones: la función de reconocimiento es la propiedad de los sitios Fab para el antígeno y las funciones efectoras están mediadas por las regiones constantes de las cadenas pesadas. Las variaciones en la región hipervariable del sitio de combinación Fab debidas a las mutaciones se denominan **idiotipos.** Los anticuerpos se combinan con antígenos extraños, pero la destrucción o eliminación real del antígeno requiere la interacción de porciones del fragmento Fc con otras moléculas, como los componentes del complemento y los fagocitos que tienen **receptores Fc**.

Los sitios Fab enlazan antígeno

El complemento y los fagocitos reconocen el fragmento Fc

El sitio de combinación se llama idiotipo

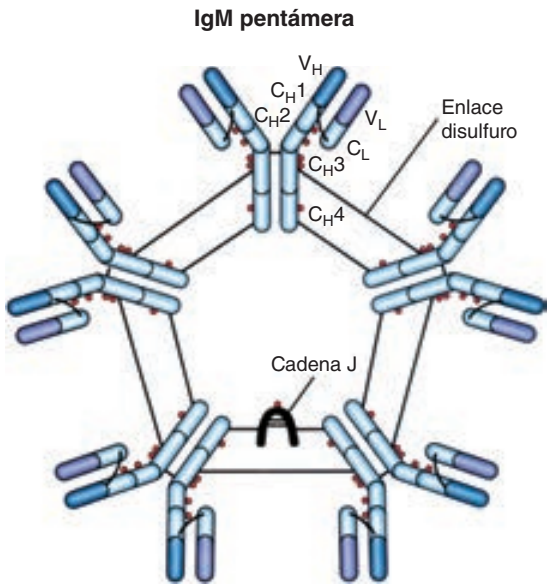


FIGURA 2-16. Estructura de la inmunoglobulina M. La estructura de pentámero con enlaces disulfuro que unen cadenas de péptidos se muestra en negro; las cadenas laterales de carbohidratos se muestran en rojo. La cadena J une la molécula. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

La **figura 2-16** presenta un esquema de una inmunoglobulina sérica **IgM**. Esta molécula consiste en cinco subunidades de la molécula típica IgG. La molécula existe como un pentámero cíclico, y una cadena J (de unión) vincula la estructura intacta. Cuando la IgM está presente en la superficie de los linfocitos B, donde funge como un receptor primario del antígeno, es un monómero. Otras inmunoglobulinas que muestran una diferencia en disposición con respecto al modelo típico de la IgG son las inmunoglobulinas **IgA**. En suero, estas inmunoglobulinas pueden existir como monómero, pero también pueden encontrarse como dímeros en los que se requieren cadenas de unión para estabilizarlos. Las moléculas de IgA en los intestinos existen como dímeros en los que tanto la cadena J como un polipéptido adicional, denominado **componente secretor**, están presentes en el complejo.

Fab es la región de enlace del antígeno

IgM tiene cinco subunidades

IgA es un monómero o dímero

Propiedades funcionales de las inmunoglobulinas

Inmunoglobulina G (IgG)

Las inmunoglobulinas G son las más abundantes en individuos sanos y proporcionan la respuesta más amplia y duradera de los anticuerpos a los diversos antígenos microbianos y de otro tipo que se enfrentan a lo largo de la vida. Aunque se han catalogado cuando menos cuatro subclases de IgG, para los propósitos de este capítulo se consideran como conjunto. La molécula de IgG es divalente, con dos sitios idénticos y específicos de combinación. La región Fc no varía con las diferencias en especificidad de los sitios de combinación de las diferentes moléculas de anticuerpo. Los sitios de fijación

del fragmento Fc para los fagocitos están disponibles cuando la región variable de la molécula de anticuerpo ha reaccionado con un antígeno específico, lo cual deja colocado dicho fragmento hacia afuera.
Es una molécula divalente con un sitio de combinación específico y región constante
La región constante se enlaza con los fagocitos

De manera característica, el anticuerpo de la inmunoglobulina G se forma en grandes cantidades durante la respuesta secundaria a un estímulo antigénico y en general le sigue la producción de IgM (véase siguiente sección) en el curso de una infección viral o bacteriana. Las células de memoria se programan para una respuesta rápida de IgG cuando otro estímulo antigénico del mismo tipo ocurre posteriormente. Los anticuerpos de inmunoglobulina G son la clase más importante de anticuerpos para neutralizar las exotoxinas bacterianas y los virus, lo cual a menudo logran al bloquear su unión con los receptores celulares. Con frecuencia, las respuestas de IgG aceleradas por la expansión de células de memoria confieren inmunidad para toda la vida cuando se dirigen contra los antígenos microbianos que son determinantes de la virulencia. La IgG es la única clase de inmunoglobulinas que puede atravesar la barrera placentaria y, por ende, proporciona una protección inmunitaria pasiva al recién nacido en la forma del anticuerpo materno.
Los anticuerpos producidos durante la respuesta secundaria neutralizan toxinas y virus
El enlace puede bloquear el receptor de unión

Inmunoglobulina M (IgM)

Los monómeros de IgM constituyen los sitios específicos de reconocimiento de epítopos en las células B que en última instancia originan células plasmáticas que producen una u otra de las diferentes clases de anticuerpos de inmunoglobulina. Debido a sus muchos sitios específicos de combinación, la IgM es particularmente eficaz para aglutinar partículas que transportan los epítopos contra los cuales está dirigida. También contiene muchos sitios para fijar el primer componente del complemento, los cuales están disponibles una vez que la molécula de IgM ha reaccionado con el antígeno. La IgM es en especial activa para causar un daño citolítico mediado por el complemento en las células portadoras del antígeno. Es menos eficaz como anticuerpo opsonizante debido a que su porción Fc no está disponible para los fagocitos.
Es un anticuerpo aglutinante eficiente
Enlaza el complemento en múltiples sitios

Inmunoglobulina A (IgA)

La inmunoglobulina A tiene una función especial como uno de los principales determinantes de la llamada inmunidad local en la protección de superficies epiteliales contra la colonización e infección. Algunas células B en los tejidos linfáticos adyacentes o que drenan hacia el epitelio superficial de los intestinos, vías respiratorias y vías genitourinarias están codificadas para la producción específica de IgA. Después del estímulo de los antígenos, la clona se expande localmente y algunas de las células productoras de IgA también migran a otras vísceras y glándulas secretoras. En los epitelios, dos moléculas de IgA se combinan con otra proteína, llamada **pieza secretora**, que está presente en la superficie de las células epiteliales locales. El complejo, que entonces se denomina **IgA secretora** (sIgA), atraviesa las células hasta la capa mucosa de la superficie epitelial o a las secreciones glandulares, donde ejerce su efecto protector. La pieza secretora no sólo media la secreción, sino que también protege a la molécula contra la proteólisis de enzimas como aquellas presentes en el tracto intestinal.
La sIgA se produce en las superficies mucosas
La pieza secretora se combina con moléculas y resiste la proteólisis

La principal función de la sIgA es prevenir la adhesión de partículas transportadoras de antígeno a los receptores en los epitelios con membrana mucosa. Así, en el caso de bacterias y virus, reacciona con los antígenos de superficie que median la adhesión y colonización y previene el establecimiento de infección o invasión local de los tejidos subepiteliales. La sIgA puede aglutinar partículas, pero no tiene dominio Fc para activar la vía clásica del complemento; no obstante, puede activar la vía alternativa. La reacción de la IgA con el antígeno dentro de la membrana mucosa inicia una reacción inflamatoria que ayuda a movilizar otras inmunoglobulinas y defensas celulares hacia el sitio de la invasión. La respuesta de IgA ante un antígeno tiene una vida más breve que la respuesta de IgG.
Interfiere con la adhesión de microbios a las superficies mucosas

Producción de anticuerpos

Los principales sucesos que caracterizan el curso temporal de la producción de anticuerpos se ilustran en la **figura 2-17** y se resumen del siguiente modo: el contacto inicial con un nuevo antígeno evoca la **respuesta primaria**, que se caracteriza por una fase de demora de aproximadamente una semana entre el desafío del antígeno y la detección de los anticuerpos circulantes. En general, la extensión de la fase de demora depende de la inmunogenicidad del antígeno estimulante y de la sensibilidad del sistema de detección para los anticuerpos producidos. Una vez detectado el anticuerpo en suero, los niveles se elevan en forma exponencial hasta lograr un estado máximo constante en cerca de tres semanas. Estas cifras declinan en forma gradual con el tiempo si no ocurre una mayor estimulación antigénica. Los primeros anticuerpos sintetizados en la respuesta inmunitaria primaria son las IgM y después, en la fase posterior, surgen los anticuerpos IgG, que son los que predominan finalmente. Esta transición se denomina **conmutación de clase IgM/IgG**.
Después de una fase de demora, la respuesta primaria dura semanas y después declina
La respuesta de IgM conmuta a IgG

Después de una exposición subsiguiente o inyección de refuerzo del mismo antígeno, ocurre una secuencia diferente llamada **respuesta secundaria** o **anamnésica**, la cual implica memoria. En ella, la demora entre inmunización y aparición de anticuerpos es más breve, la de incremento exponencial hasta el nivel máximo constante es más rápida y el nivel constante mismo es mayor, lo cual representa una cantidad mayor de anticuerpos. Otro factor clave de la respuesta secundaria es que los anticuerpos formados son de manera predominante de la clase IgG. Además de los niveles más altos, los anticuerpos IgG secundarios tienen mayor afinidad por su antígeno. La figura 2-17 muestra la participación de las células de memoria creadas durante la respuesta primaria a estas reacciones.
La respuesta secundaria involucra principalmente IgG
La afinidad por el antígeno es mayor

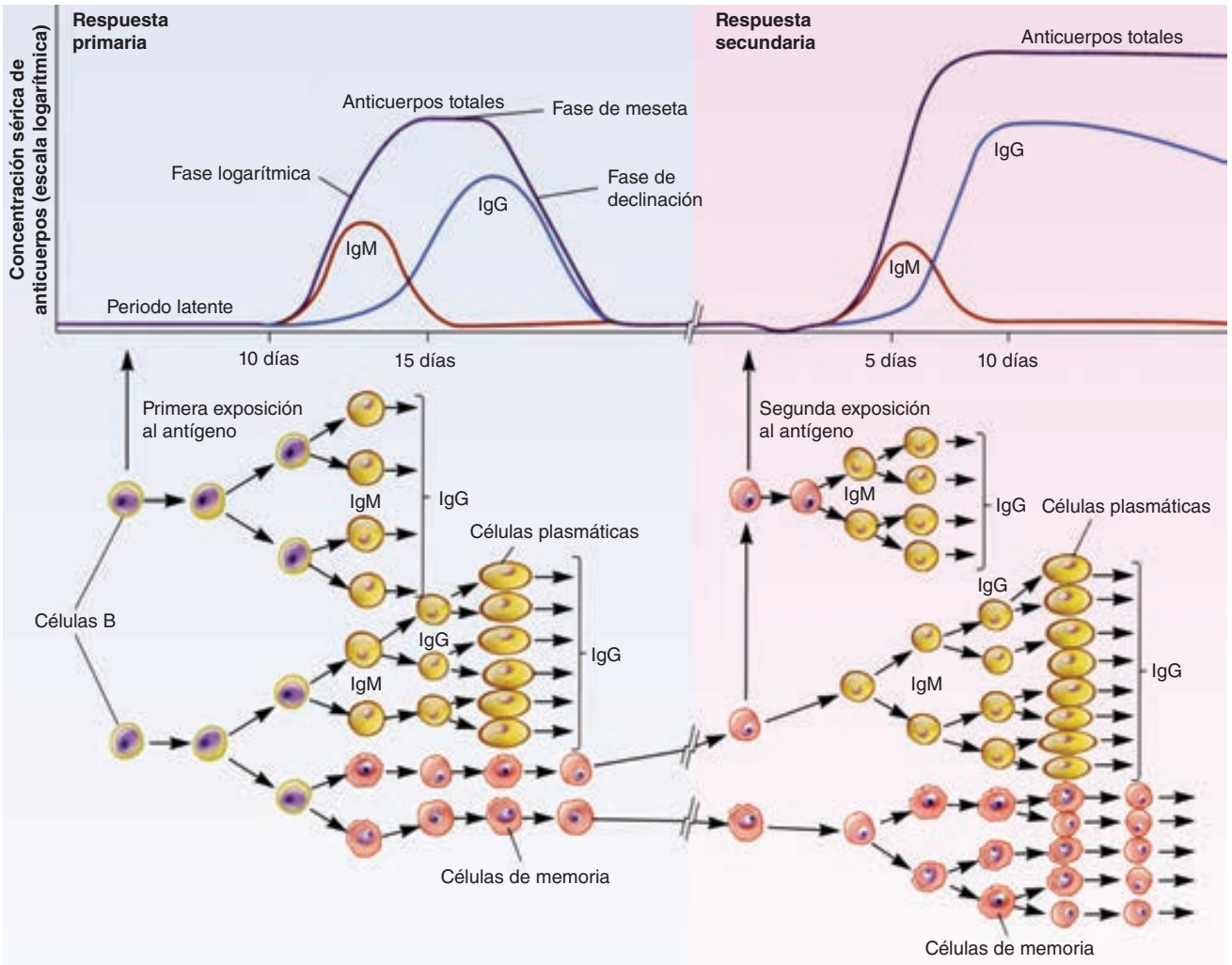


FIGURA 2-17. Producción y cinética de los anticuerpos. Las cuatro fases de una respuesta primaria de los anticuerpos se correlacionan con la expansión clonal de la célula B activada, diferenciación en células plasmáticas y secreción de proteína de los anticuerpos. La respuesta secundaria es mucho más rápida y la producción total de anticuerpos es casi 1 000 veces mayor que la obtenida de la respuesta primaria. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

EFECTOS ADVERSOS DE LAS REACCIONES INMUNOLÓGICAS

El sistema inmunitario no es diferente de ningún otro sistema humano. Cuando estamos en equilibrio la persona ni siquiera se entera de que está allí, pero en un estado exagerado denominado **hipersensibilidad** puede causar daño e incluso enfermedades crónicas. Las reacciones de hipersensibilidad se han colocado en cuatro clases, con base en sus mecanismos de daño inmunológico. Las reacciones tipo I, o alérgicas, se relacionan con la acción de IgE y la liberación de poderosos mediadores como la histamina de los mastocitos. Las reacciones tipo II, o citotóxicas, se crean cuando los anticuerpos de IgG o IgM se dirigen erróneamente hacia las células huésped. Las reacciones tipo III, o inmunitarias complejas, se crean cuando se deposita un exceso de complejos antígeno-anticuerpo y ocurre como consecuencia una inflamación mediada por el complemento. Las reacciones tipo IV están mediadas por células y con frecuencia se les denomina hipersensibilidad del tipo demorado debido a la tardanza temporal para invocar la respuesta de los linfocitos T_H1. Las enfermedades de hipersensibilidad incluyen alergias, anafilaxia, asma, reacciones por transfusión, artritis reumatoide y diabetes tipo 1. Las enfermedades infecciosas son relativamente pequeñas en este espectro, pero involucran tres de los cuatro mecanismos (II, III y IV).

Los mecanismos I-IV implican daño por anticuerpos y mediado por células

Alergia, asma y diabetes se deben a hipersensibilidad

La infección es una pequeña parte

HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS (TIPO II)

La hipersensibilidad tipo II es la citotoxicidad dependiente de anticuerpos que ocurre cuando el anticuerpo se enlaza con los antígenos en las células huésped, lo cual conduce a fagocitosis, actividad

citotóxica de células T o lisis mediada por el complemento. Las células a las que se enlaza específicamente el anticuerpo, al igual que los tejidos cercanos, sufren daño debido a la amplificación inflamatoria. En las situaciones más conocidas relacionadas con infección, el mecanismo de estimulación de anticuerpos es la **mímica molecular**. Es decir, el anticuerpo estimulado por un epítopo en el patógeno por desgracia también se enlaza con un epítopo similar en las células sanas. En la fiebre reumática, el epítopo infeccioso está en una proteína de superficie de los estreptococos grupo A y el epítopo del huésped está en el miocardio (véase capítulo 25). La proteína estreptocócica y la miosina cardiaca comparten secuencias similares de aminoácidos, de modo que ocurre una reacción cruzada. El resultado es una miocarditis aguda.

El anticuerpo contra el epítopo microbiano también reacciona con las células huésped

La fiebre reumática es causada por mímica molecular

HIPERSENSIBILIDAD DEL COMPLEJO INMUNITARIO (TIPO III)

Cuando la IgG se combina en proporciones adecuadas con moléculas antigénicas multivalentes (es decir, que portan múltiples epítopos), es posible que se formen agregados de muchas moléculas de antígeno y anticuerpo. Estos complejos antígeno-anticuerpo pueden surgir en infecciones cuando se combinan cantidades suficientes de anticuerpos específicos y antígenos libres del microorganismo infeccioso para formar un complejo inmunitario. En general, células del sistema de monocitos-macrófagos eliminan estos complejos, pero cuando hay un exceso pueden circular y depositarse en los vasos sanguíneos, riñones o articulaciones. Al depositarse, fijan el complemento y estimulan una reacción inflamatoria que puede dañar los tejidos locales. Se piensa que éste es el mecanismo en la glomerulonefritis aguda posestreptocócica (véase capítulo 25) y se sospecha que es responsable de algunas de las manifestaciones cuando los microorganismos circulan por el torrente sanguíneo.

El exceso de complejos antígeno-anticuerpo se deposita en los tejidos

La inflamación mediada por el complemento causa daño

En el pasado solía ocurrir una enfermedad del complejo inmunitario conocida como **enfermedad del suero** luego de la infusión de anticuerpos (antisuero) producidos en caballos para combatir infecciones. Se formaban anticuerpos humanos para combatir la inmunoglobulina equina extraña; tales enfermedades (difteria, tétanos) se previenen ahora con vacunas que estimulan los anticuerpos contra los mismos epítopos en humanos. Cuando se emplea inmunización pasiva, en la actualidad están disponibles fuentes humanas.

La enfermedad del suero es una reacción a la inmunoglobulina animal

HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA (TIPO IV)

La hipersensibilidad retardada tipo IV (DTH) es una reacción inmunitaria mediada por células. La demora es el tiempo que se requiere después de iniciar una respuesta de T_H1 para que el antígeno se procese, se produzcan citocinas y las células T migren y se acumulen en el sitio del antígeno. En ese sitio, las células T citotóxicas, macrófagos y otros mediadores inflamatorios dirigidos a las células que contienen el antígeno también provocan daño en los tejidos circundantes. La forma más pura de DTH es la prueba cutánea intradérmica de la tuberculosis. En las personas ya sensibilizadas a los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, se requieren de 1 a 2 días para que se produzca induración en el sitio de inoculación de un antígeno estandarizado llamado tuberculina. Es una prueba diagnóstica útil, pero en las enfermedades infecciosas, la DTH también es el mecanismo de hipersensibilidad que causa el mayor grado de lesión; esto ocurre en enfermedades en las que la inmunidad está mediada por células con poco o ningún componente eficaz de anticuerpos. Si las respuestas de T_H1 tienen éxito en contener la infección en una etapa temprana, hay poca destrucción. Si no tienen suficiente éxito como para contener el crecimiento del patógeno, el aumento en las cantidades de antígeno estimula la continuación de la inflamación destructiva producida por la DTH. Tal es el mecanismo principal del daño en la tuberculosis, infecciones micóticas y muchas enfermedades parasitarias.

La DTH requiere tiempo para que se desarrolle la respuesta de T_H1

La inflamación provoca la continuación del daño local

USO FAVORABLE DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

INMUNIDAD NATURAL HACIA LA INFECCIÓN

La mayoría de los encuentros con microorganismos, incluyendo los patógenos, terminan de manera favorable para el huésped. Las respuestas inmunitarias mejoradas después de la infección por lo general producen inmunidad que, a menudo, dura toda la vida. A esto se le llama *inmunidad natural.* En algunos casos, el proceso es largo porque un patógeno del mismo nombre puede existir en múltiples tipos antigénicos. Debido a la especificidad de la respuesta inmunitaria adaptativa, la inmunidad debe desarrollarse en forma individual para cada tipo de antígeno. El desarrollo de inmunidad natural no requiere una infección clínica. Existe mucha evidencia derivada de los estudios de población de que los individuos sin antecedentes o recuerdo de una infección tienen evidencia de inmunidad en la forma de anticuerpos específicos. Desde el nacimiento, las personas tienen muchos enfrentamientos con los agentes infecciosos, la mayoría de los cuales conducen a inmunidad sin la presencia de enfermedad.

Con frecuencia la infección natural confiere inmunidad vitalicia

No requiere enfermedad clínica

INMUNIDAD PASIVA

La inmunidad pasiva es la transferencia de anticuerpos de una persona a otra. Debido a que el receptor no formó el anticuerpo, éste es transitorio y dura sólo unas cuantas semanas o meses. Se trata de un proceso natural en el caso de la IgG transferida de la madre al feto a través de la placenta. La protección que proporciona este anticuerpo está limitada a la experiencia inmunitaria de la madre, pero abarca un momento particularmente vulnerable de la vida, con una duración hasta de seis meses después del nacimiento. La inmunidad pasiva también puede obtenerse a través de un producto terapéutico en el que se infunden anticuerpos específicos. Tales antisueros existen sólo para un número limitado de enfermedades, como la rabia, botulismo y tétanos.

La IgG transplacentaria protege al feto

VACUNAS

Las vacunas estimulan en forma artificial la inmunidad a través de la exposición a un antígeno. Las primeras vacunas, como la de Jenner para la viruela y la de Pasteur para el carbunco (en animales), eran cepas vivas atenuadas con la capacidad de producir una infección real, aunque leve. Con el tiempo se descubrió cómo destruir al agente de una manera que conservara su antigenicidad. Estas vacunas de organismos muertos son prácticas si el número de antígenos presentes es limitado, como con un virus (polio) o toxina bacteriana (difteria), pero en general son demasiado rudimentarias si se emplean bacterias enteras. El progreso con las vacunas que emplean bacterias muertas requirió del conocimiento de cuál componente antigénico específico es el que proporcionaba inmunidad protectora, lo cual permitió la inactivación seguida de la purificación del componente seleccionado. Este abordaje con cápsulas de polisacárido bacteriano ha producido una reducción espectacular (más de 95%) en la meningitis infantil. En la actualidad, los enfoques genómicos se dirigen a la producción de antígenos protectores sin cultivar el organismo en sí. En cada uno de los 50 capítulos de este libro dedicados a los agentes infecciosos específicos, se examinan cuidadosamente las vacunas y los mecanismos inmunitarios implicados.

Las vacunas de organismos vivos utilizan cepas atenuadas

Las vacunas de organismos muertos pueden requerir purificación

CAPÍTULO 3

Esterilización, desinfección y control de las infecciones

Desde la época de los debates acerca de la teoría de la enfermedad como el producto de los gérmenes, la eliminación de los microbios antes de que lleguen a los pacientes ha sido una de las principales estrategias para prevenir la infección. De hecho, Ignaz Semmelweis aplicó con éxito los principios de la desinfección decenios antes de que se aislara la primera bacteria. Este capítulo analiza los métodos más importantes que se emplean para este fin en la práctica médica moderna. La comprensión de su funcionamiento tiene una importancia cada vez mayor en un contexto que incluye pacientes inmunocomprometidos, pacientes sometidos a trasplante, dispositivos permanentes y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

DEFINICIONES

Cuando se trata de organismos microbianos, **muerte y destrucción** se definen en función de la manera en que se detectan en un cultivo. En términos operacionales significan la pérdida de la capacidad para multiplicarse en cualquier conjunto conocido de condiciones. Esto se complica por el hecho de que los organismos que parecen desactivarse de manera definitiva a veces se pueden recuperar al tratarlos en la forma adecuada; por ejemplo, irradiar rayos ultravioleta (UV) sobre las bacterias puede dar por resultado la formación de dímeros de timina en el DNA, con pérdida de la capacidad para replicarse. Un periodo de exposición a la luz visible puede activar una enzima que rompe los dímeros y restaura la viabilidad mediante un proceso conocido como fotorreactivación. También existen mecanismos que no requieren de energía lumínica para la reparación del daño. Tales consideraciones son de gran importancia para la preparación de vacunas seguras a partir de organismos virulentos desactivados.

La ausencia de crecimiento de organismos no necesariamente indica esterilidad

La **esterilización** es la destrucción o eliminación completa de todos los organismos vivos en un sitio o materia particular. Puede realizarse por medio de incineración, tratamiento no destructivo con calor, con ciertos gases, exposición a radiación ionizante, con algunas sustancias químicas líquidas y por filtración.

La esterilización consiste en la destrucción de todas las formas de vida

La **pasteurización** es el uso del calor a una temperatura suficiente para desactivar los organismos patógenos importantes en líquidos como agua o leche, pero a una temperatura inferior a la que se necesita para garantizar la esterilización. Por ejemplo, calentar la leche a una temperatura de 74 °C durante 3 a 5 segundos, o a 62 °C por 30 minutos, elimina las formas vegetativas de la mayoría de las bacterias patógenas que pudieran estar presentes sin alterar la calidad de este alimento. Como es obvio, las esporas no se destruyen con estas temperaturas.

La pasteurización utiliza calor para matar las formas vegetativas de las bacterias

La **desinfección** es la destrucción de microorganismos patógenos mediante procesos que no alcanzan los criterios de la esterilización. La pasteurización es una forma de desinfección, pero el término se aplica con más frecuencia al uso de agentes químicos en forma líquida conocidos como desinfectantes, los cuales casi siempre tienen un cierto grado de selectividad. Es posible que las esporas bacterianas, organismos con recubrimiento seroso (p. ej., micobacterias) y algunos virus muestren una considerable resistencia a los desinfectantes comunes. Los **antisépticos** son agentes desinfectantes que se pueden emplear sobre las superficies del cuerpo, como en la piel o en las vías vaginales, para reducir las cantidades de flora normal y los contaminantes patógenos. Tienen una toxicidad menor a los desinfectantes empleados al nivel ambiental, pero en general son menos activos en la eliminación de organismos vegetativos. **Sanitización** es un término menos preciso que significa un punto intermedio entre desinfección y limpieza; se emplea principalmente en contextos relacionados con quehaceres domésticos y preparación de alimentos.

La desinfección utiliza con diversos grados de eficacia algunos agentes químicos para destruir los patógenos

Las esporas son particularmente resistentes

El término **asepsia** describe los procesos diseñados para prevenir que los microorganismos alcancen un ambiente protegido. Se aplica en muchos de los procedimientos que se utilizan en el quirófano, en la preparación de agentes terapéuticos y para las manipulaciones técnicas en laboratorios de microbiología. Un componente esencial de las técnicas de asepsia es la esterilización de todo el material y equipo utilizados.

La asepsia se refiere a la esterilización y desinfección para crear un ambiente protector

DESTRUCCIÓN MICROBIANA

La destrucción de las bacterias por medio del calor, radiación o sustancias químicas suele ser exponencial de acuerdo con el tiempo; es decir, con cada incremento en tiempo se destruye una proporción

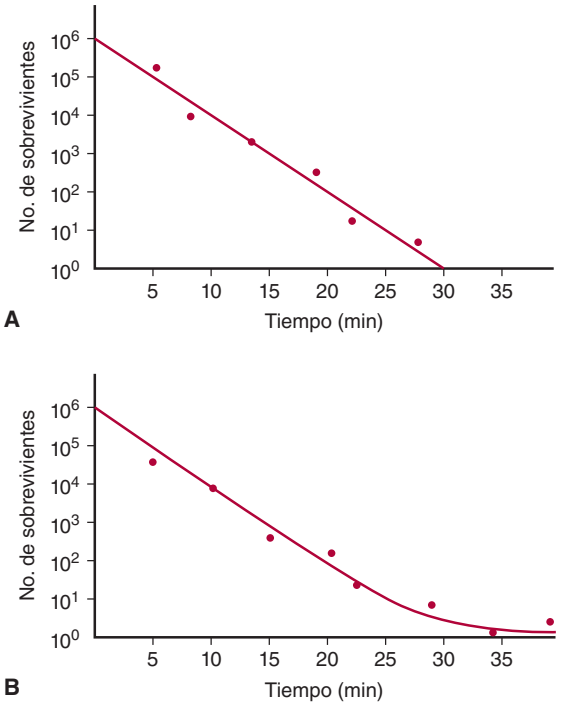


FIGURA 3-1. Cinética de la destrucción de bacterias. A. Se muestra la destrucción exponencial en función de la magnitud de la población y del tiempo. **B.** La desviación de la línea recta, como ocurre con una población mixta, extiende el tiempo.

fija de organismos sobrevivientes. De este modo, si durante cada cinco minutos de exposición a una solución débil de desinfectante se elimina a 90% de una población de bacterias, una población inicial de 10^6/ml se reduce a 10^5/ml después de cinco minutos, a 10^3/ml después de 15 minutos y, en teoría, a un microorganismo (10^0)/ml después de 30 minutos. La destrucción exponencial corresponde a una reacción de primer orden o hipótesis de "impacto único" en la que el cambio mortal afecta a un solo objetivo en el organismo y la probabilidad de destrucción es constante en el curso del tiempo. Por tanto, la gráfica logarítmica del número de sobrevivientes contra el tiempo es lineal (**figura 3-1A**); no obstante, la pendiente de la curva varía dependiendo de la eficacia del proceso de destrucción, el cual está bajo la influencia de la naturaleza del organismo, del agente letal, de la concentración (en el caso de desinfectantes) y de la temperatura. En general, la tasa de destrucción aumenta en forma exponencial en función de los incrementos aritméticos en la temperatura o en la concentración del desinfectante.

La destrucción de las bacterias sigue una cinética exponencial

Una consecuencia importante de la destrucción exponencial con la mayoría de los procesos de esterilización es que la esterilidad no es un término absoluto, sino que debe expresarse como una probabilidad. De este modo, continuando con el ejemplo anterior, la probabilidad de que haya un solo sobreviviente en 1 ml es, teóricamente, de 10^{-1} después de 35 minutos. Si una probabilidad de 10^{-9} fuera el riesgo máximo aceptable para un solo organismo superviviente en una muestra de 1 ml (p. ej., de un agente terapéutico), sería necesario continuar el procedimiento hasta un total de 75 minutos.

El logro de la esterilidad es una cuestión de probabilidad

Con frecuencia, una sencilla curva de impacto único no expresa en forma correcta la cinética de la eliminación. En el caso de algunas endoesporas bacterianas, es posible que transcurra un breve periodo (activación) antes de que comience la destrucción exponencial por calor. Si están implicados múltiples agentes, la curva experimental se desvía de la linealidad. Más importante es el hecho de que las poblaciones de microbios pueden incluir una pequeña cantidad de mutantes más resistentes o de organismos en un estado fisiológico que les confiere una mayor resistencia a la desactivación. En estos casos, las etapas posteriores de la curva se aplanan (**figura 3-1B**) y las extrapolaciones de la fase exponencial de la destrucción quizá subestimen el tiempo necesario para alcanzar una alta probabilidad de lograr una esterilización completa. En la práctica, los materiales que entran en contacto con los tejidos se esterilizan en condiciones que permiten un margen muy amplio de seguridad, y la eficacia de la desactivación de los organismos en las vacunas se prueba de manera directa con grandes volúmenes y multitud de muestras antes que el producto esté disponible para su uso.

Es posible que las subpoblaciones microbianas heterogéneas amplíen la cinética de eliminación

ESTERILIZACIÓN

La disponibilidad de métodos confiables de esterilización ha hecho posibles los grandes avances en la cirugía y las técnicas médicas invasivas que han ayudado a revolucionar la medicina en el último siglo. Lo que es más, los procedimientos de esterilización constituyen la base de muchos métodos para conservación de alimentos, en particular dentro de la industria de alimentos enlatados. El **cuadro 3-1** resume los diversos modos de esterilización que se describen en este texto.

Calor

El método más simple de esterilización consiste en exponer directamente al fuego la superficie a esterilizar, como se hace con el asa de alambre que se emplea en los laboratorios de microbiología. Es posible utilizar este método de manera igualmente eficaz para la esterilización urgente de una navaja o una aguja, por supuesto, el material desechable se descontamina de manera rápida y eficiente por medio de la incineración. La carbonización del material orgánico y la destrucción de microorganismos, incluyendo esporas, ocurre luego de la exposición a calor seco de 160 °C durante dos horas en un horno para esterilización. Este método se puede aplicar a metales, cristal y algunos aceites y ceras resistentes al calor que no se mezclan con el agua y que, por tanto, no se pueden esterilizar en autoclave. Una aplicación importante del horno de esterilización por calor seco es en la preparación de equipo de vidrio para laboratorio.

La incineración es rápida y eficiente

El calor seco requiere 160 °C por dos horas para destruir microorganismos

El calor húmedo en forma de agua o vapor es bastante más rápido y eficiente para la esterilización que el calor seco, debido a que las moléculas reactivas del agua desnaturalizan en forma irreversible las proteínas al alterar con temperaturas relativamente bajas los enlaces de hidrógeno entre los grupos peptídicos. La mayoría de las bacterias vegetativas importantes para las enfermedades en humanos se destruyen en unos cuantos minutos a 70 °C o menos, aunque muchas esporas bacterianas (véase el capítulo 21) resisten la ebullición por periodos prolongados. Para las aplicaciones que requieren

CUADRO 3-1 Métodos de desinfección y esterilización

MÉTODO	NIVEL DE ACTIVIDAD	ESPECTRO	USOS/COMENTARIOS
Calor			
Autoclave	Esterilización	Todos	Generales
Ebullición	Alto	Mayoría de los patógenos, algunas esporas	Generales
Pasteurización	Intermedio	Bacterias vegetativas	Bebidas, equipo plástico hospitalario
Gas óxido de etileno	Esterilización	Todos	Potencialmente explosivo, requiere ventilación
Radiación			
Ultravioleta	Esterilización	Todos	Poca penetración
Ionización	Esterilización	Todos	Generales, alimentos
Agentes químicos			
Alcohol	Intermedio	Bacterias vegetativas, hongos, algunos virus	
Peróxido de hidrógeno	Alto	Virus, bacterias vegetativas, hongos	Lentes de contacto; desactivado por materia orgánica
Cloro	Alto	Virus, bacterias vegetativas, hongos	Agua; desactivado por materia orgánica
Yodóforos	Intermedio	Virus, bacterias vegetativas,[a] hongos	Desinfección cutánea; desactivado por materia orgánica
Fenólicos	Intermedio	Algunos virus, bacterias vegetativas, hongos	Lavado de manos
Glutaraldehído	Alto	Todos	Endoscopios, otros equipos
Compuestos de amonio cuaternario	Bajo	La mayoría de bacterias y hongos, virus lipofílicos	Limpieza general; desactivado por materia orgánica

[a] Resultados variables con *Mycobacterium tuberculosis*.

esterilidad, el método de ebullición ha sido sustituido con el autoclave, ya que si se utiliza de manera correcta, garantiza la esterilidad al destruir todas las formas de microorganismos.

La humedad permite la rápida desnaturalización de las proteínas

El agua hirviente no elimina las esporas bacterianas

En efecto, el **autoclave** es una sofisticada olla de presión (**figura 3-2**). En su forma más simple consiste en una cámara en la que es posible sustituir el aire con vapor puro saturado, a presión. El aire se retira por medio de evacuación de la cámara antes de llenarla con vapor o desplazando por una válvula en la base del autoclave, la cual permanece abierta hasta que se extrae todo el aire. Este último tipo, llamado **autoclave de desplazamiento por gravedad**, aprovecha el peso del aire en comparación con el vapor saturado. Cuando se ha sacado el aire, la temperatura en la cámara es proporcional a la presión del vapor; las autoclaves por lo general se operan a 121 °C, temperatura que se logra con una presión de 15 libras por pulgada cuadrada (6.8 kg por 6.4 cm^2). En estas condiciones, las esporas expuestas directamente se eliminan en menos de 5 minutos, aunque el tiempo normal de esterilización es de 10 a 15 minutos para tomar en cuenta la variación en la capacidad del vapor para penetrar diferentes materiales y permitir un margen más amplio de seguridad. La velocidad de destrucción de los microorganismos aumenta en forma logarítmica con los aumentos aritméticos en la temperatura, de modo que una temperatura del vapor de 121 °C es mucho más eficaz que una temperatura de 100 °C. Por ejemplo, las esporas de *Clostridium botulinum*, que provocan botulismo, pueden sobrevivir a cinco horas de ebullición, pero se pueden destruir en cuatro minutos a 121 °C en un autoclave.

El autoclave crea un aumento en la temperatura del vapor a presión

El vapor desplaza al aire en el autoclave

La tasa de eliminación aumenta en forma logarítmica con los incrementos aritméticos en temperatura

El uso de vapor saturado en el autoclave tiene otras ventajas. Un calor latente que equivale a 539 cal/g de vapor condensado se libera de inmediato al condensarse sobre las superficies más frías de la carga que va a esterilizarse. En consecuencia, la temperatura de la carga se eleva con gran rapidez hasta alcanzar la temperatura del vapor. La condensación también permite la rápida penetración del vapor en los materiales porosos, como los campos quirúrgicos, al producir una presión negativa relativa en la superficie, lo cual permite que una mayor cantidad de vapor entre en forma inmediata. Por ende, las autoclaves pueden usarse para esterilizar cualquier material que no se dañe con el calor y la humedad, como los líquidos termoestables, hisopos, la mayoría del instrumental, medios de cultivo y guantes de caucho.

La condensación y el calor latente aumentan la eficacia del autoclave

Es preciso que las personas que utilizan autoclaves comprendan los principios relacionados con ellos. Su eficacia depende de la ausencia de aire, del vapor puro saturado y del acceso del vapor al material que ha de esterilizarse. La presión en sí misma no tiene ninguna función en la esterilización aparte de ayudar al aumento en la temperatura del vapor. Este método puede fallar si se intenta esterilizar el interior de materiales que son impermeables al vapor o el contenido de empaques cerrados. En estas condiciones se alcanza una temperatura de 121 °C de calor seco, que no basta para eliminar incluso organismos vegetativos. Los grandes volúmenes de líquidos necesitan mayor tiempo de esterilización que las cargas normales, porque su temperatura debe llegar a 121 °C antes de iniciar el cronometraje. Cuando se esterilizan recipientes sellados que contienen

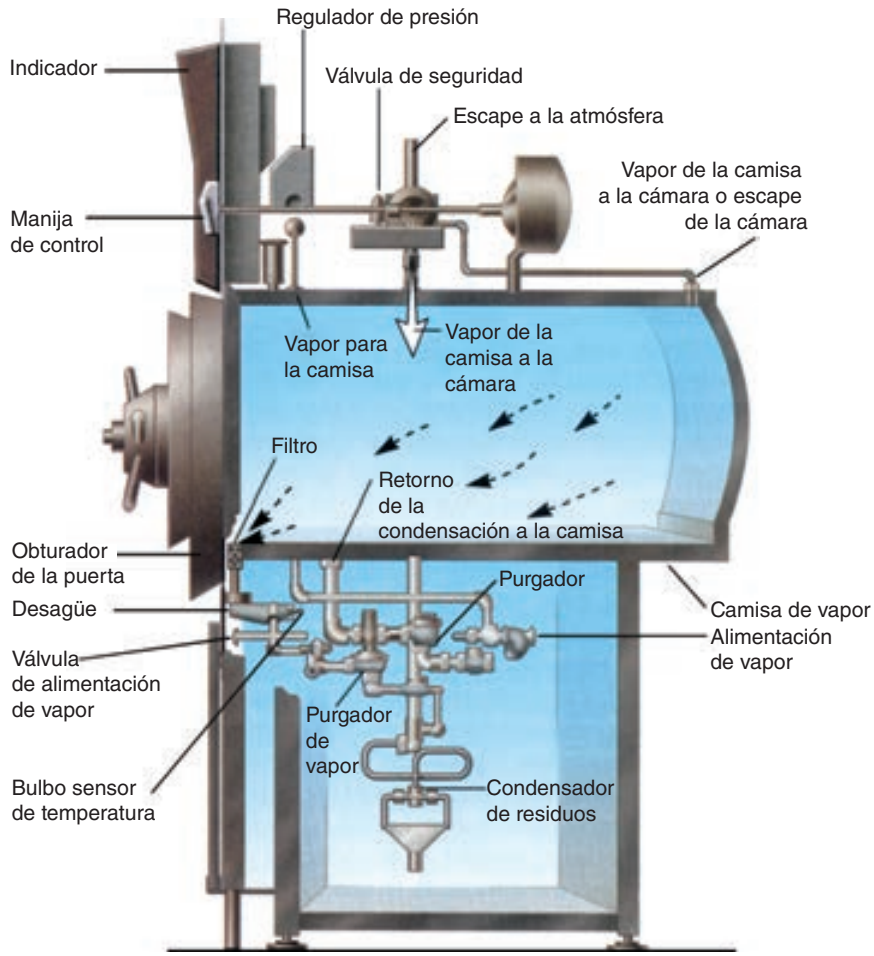


FIGURA 3-2. Forma simple de autoclave de desplazamiento por gravedad. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

líquidos, es esencial que el autoclave se enfríe antes de abrirlo o vaciarlo; de lo contrario, los recipientes pueden explotar cuando la presión externa desciende en comparación con la interna.

A fin de lograr la esterilización es necesario que ingrese el vapor saturado puro

Los materiales impermeables o con grandes volúmenes representan problemas especiales

Las **autoclaves "instantáneas"**, que se utilizan ampliamente en los quirófanos, con frecuencia emplean vapor saturado a una temperatura de 134 °C durante tres minutos. El aire y el vapor se extraen por medios mecánicos antes y después del ciclo de esterilización, de manera que los instrumentos metálicos puedan estar disponibles en forma rápida. El control de calidad de las autoclaves depende principalmente de asegurar que se logre la temperatura adecuada para la presión utilizada y que la carga y el cronometraje sean correctos. Existen indicadores biológicos y químicos de las condiciones adecuadas que se insertan de manera ocasional en las cargas.

Las autoclaves instantáneas utilizan 134 °C durante 3 minutos

Gas

Diversos artículos, en especial ciertos plásticos e instrumental óptico que se dañan o destruyen si se utiliza autoclave, pueden esterilizarse con gases. El **óxido de etileno** es un gas inflamable que es potencialmente explosivo; es un agente alquilante que desactiva los microorganismos al reemplazar los frágiles átomos de hidrógeno en los grupos hidroxilo, carboxilo y sulfhidrilo, en especial en la guanina y adenina del DNA. Los esterilizadores de óxido de etileno se parecen a las autoclaves y exponen la carga a una mezcla de 10% de óxido de etileno en dióxido de carbono, a una temperatura de 50 a 60 °C, en condiciones controladas de humedad. En general, los tiempos de exposición son aproximadamente de 4 a 6 horas y deben ir seguidos de un periodo prolongado de ventilación para permitir que se difunda el gas de las sustancias que lo han absorbido. La ventilación es indispensable porque el gas absorbido puede causar daño a los tejidos o a la piel. El óxido de etileno es un mutágeno y en la actualidad existen precauciones especiales para garantizar la ventilación adecuada de los espacios de trabajo. Cuando se emplea en condiciones controladas, el óxido de etileno es un agente esterilizante eficaz para instrumentos sensibles al calor, como las válvulas cardiacas artificiales, que no pueden esterilizarse a la temperatura del autoclave. Otros agentes alquilantes, como el vapor de **formaldehído**, pueden usarse sin presión para descontaminar grandes áreas, como habitaciones, y los agentes oxidantes (peróxido de hidrógeno, ozono) tienen aplicaciones selectivas.

La esterilización con óxido de etileno se emplea con materiales sensibles al calor

Es necesaria la ventilación después de esterilizar con óxido de etileno

El formaldehído y otros agentes oxidantes son útiles en la esterilización

Luz ultravioleta y radiación ionizante

Los ácidos nucleicos absorben la luz ultravioleta con longitud de onda entre 240 y 280 nm, lo cual causa un daño genético que incluye la formación de los dímeros de timina que se mencionaron antes. El valor práctico de la esterilización con luz UV es limitado por su poca capacidad de penetración. Aparte del uso experimental de la luz UV como mutágeno, su aplicación principal es la irradiación del aire circundante en sitios críticos de hospitales y como auxiliar para la descontaminación de instalaciones de laboratorio donde se utiliza para manejar organismos en particular peligrosos. En estas situaciones, los organismos individuales expuestos se desactivan con rapidez. Es preciso recordar que la luz UV puede causar daño a la piel y ojos, por lo que los trabajadores expuestos a ella deben tener protección adecuada.

La luz UV causa daño directo al DNA

El uso de luz UV es limitado por cuestiones de penetración y seguridad

La **radiación ionizante** tiene bastante más energía que la luz UV. También causa daño directo al DNA y produce radicales libres tóxicos y peróxido de hidrógeno a partir del agua que está en el interior de las células microbianas. Los rayos catódicos y los rayos gamma, provenientes de cobalto-60, se utilizan de manera amplia en los procesos industriales, incluyendo la esterilización de muchos artículos quirúrgicos desechables, como guantes, jeringas de plástico, recipientes para muestras, algunos alimentos y similares, porque pueden empacarse antes de la exposición a la radiación penetrante. La radiación ionizante no siempre produce la desintegración física de los microbios muertos. Como consecuencia, los artículos de plástico esterilizados de esta manera pueden tener cantidades significativas de bacterias muertas, pero susceptibles a tinción. Los recientes brotes asociados con alimentos (*Escherichia coli*) y el bioterrorismo (carbunco) han ampliado el uso de la radiación ionizante.

La radiación ionizante daña al DNA

Se utiliza en artículos quirúrgicos y alimentos

Los organismos muertos pueden conservarse morfológicamente intactos y susceptibles a tinción

DESINFECCIÓN

Métodos físicos

Filtración

Tanto los microorganismos vivos como muertos pueden eliminarse de líquidos mediante filtración por presión positiva o negativa. Los filtros de membrana, compuestos en general por ésteres de celulosa (p. ej., acetato de celulosa), están disponibles al nivel comercial con poros de 0.005 a 1 µm de diámetro. Para la eliminación de bacterias, un diámetro de poro de 0.2 µm es eficaz, porque los filtros no sólo actúan mecánicamente, sino también por adsorción electrostática de partículas a su superficie. La filtración se emplea para la desinfección de grandes volúmenes de líquidos, en especial aquellos que contienen componentes termolábiles como el suero. Para microorganismos más grandes que ese diámetro de poro, la filtración "esteriliza" esos líquidos. No se considera eficaz para la eliminación de virus.

Los filtros de membrana eliminan bacterias a través de mecanismos mecánicos y electrostáticos

Pasteurización

La pasteurización implica la exposición de líquidos a temperaturas de 55 a 75 °C para eliminar todas las bacterias vegetativas importantes para las enfermedades en humanos; este proceso no afecta las esporas. La pasteurización se emplea comercialmente para hacer que la leche sea segura y ampliar su calidad en almacenamiento. Con los brotes de infección debidos a contaminación por *E. coli* enterohemorrágica (véase el capítulo 23), este método se ha ampliado (de manera renuente) a las bebidas frutales. Para consternación de algunos de sus compatriotas, Pasteur propuso la aplicación de este método a la fabricación de vinos para impedir la descomposición por microbios y la formación de vinagre. La pasteurización en agua a 70 °C durante 30 minutos es un método eficaz y poco costoso para eliminar de los equipos utilizados en terapia de inhalación los microorganismos que podrían multiplicarse en el moco y en el agua de humidificación.

Elimina bacterias, pero no esporas

Se utiliza para alimentos y equipo médico frágil

Microondas

El uso de microondas en forma de hornos o unidades especialmente diseñadas es otro método de desinfección. Estos sistemas no trabajan a presión, pero es factible alcanzar temperaturas cercanas a la ebullición si existe humedad en ellos. En algunas situaciones se les está usando como alternativa práctica a la incineración para desinfección de desechos hospitalarios. Estos procedimientos no se pueden considerar como esterilización porque las esporas resistentes al calor pueden sobrevivir al proceso.

Las microondas eliminan microorganismos a través de la generación de calor

Métodos químicos

Si se cuenta con el acceso y el tiempo suficientes, los desinfectantes químicos causan la muerte de las bacterias patógenas en estado vegetativo. La mayoría de las sustancias son venenos protoplásmicos generales y no se utilizan en el tratamiento de infecciones aparte de las lesiones muy superficiales y se les ha reemplazado con antimicrobianos. Algunos desinfectantes, como los compuestos de amonio cuaternario, alcohol y yodóforos, reducen la flora superficial y pueden eliminar las bacterias patógenas que contaminan la superficie de la piel. Otros agentes, como los fenoles, son valiosos sólo para el tratamiento de superficies inanimadas o para desinfección de materiales contaminados. Todos están limitados e inactivados a diversos grados por la proteína y la suciedad y pierden considerable actividad al aplicarlos a otra cosa que no sean superficies limpias. Su actividad aumenta en forma exponencial con los incrementos en temperatura, pero la relación entre los aumentos en concentración y la eficacia de eliminación es compleja y variable para cada compuesto. Ya se han establecido las concentraciones óptimas de uso para todos los desinfectantes disponibles. A continuación se analizan en forma breve los principales grupos de compuestos utilizados en la actualidad.

La mayoría de los agentes son venenos protoplásmicos generales

Los desinfectantes se inactivan a diversos grados en función de la materia orgánica

Los desinfectantes químicos están clasificados según su capacidad de esterilización: los de alto nivel eliminan todos los agentes, excepto las esporas bacteriales más resistentes; los del nivel intermedio eliminan a todos los agentes, pero no las esporas; los de bajo nivel son activos contra la mayoría de las bacterias en estado vegetativo y los virus con envoltura de lípido.
La actividad contra esporas y virus es diversa

Alcohol

Los alcoholes son desnaturalizantes de proteínas que eliminan con rapidez las bacterias vegetativas cuando se aplican como soluciones acuosas en el rango de 70 a 95% de alcohol. Son inactivos contra esporas bacterianas y contra muchos virus. Las soluciones de 100% de alcohol deshidratan con rapidez a los organismos, pero no pueden eliminarlos, porque el proceso letal requiere moléculas de agua. El etanol (70-90%) y el alcohol isopropílico (90-95%) se emplean de manera general como descontaminantes cutáneos antes de procedimientos invasivos sencillos, como la punción venosa. Su efecto no es instantáneo y la tradicional torunda con alcohol, en particular cuando le sigue un dedo que busca la vena, es más simbólica que eficaz, porque no se da el tiempo suficiente para eliminar de manera significativa a los microorganismos. El alcohol isopropílico ha reemplazado en gran medida al etanol en los hospitales, ya que es un poco más activo y no está sujeto a mal uso en fiestas entre el personal o en el hogar.
Los alcoholes requieren agua para una máxima eficacia
La acción del alcohol es lenta

Halógenos

El **yodo** es un desinfectante eficaz que actúa por yodación u oxidación de los componentes esenciales de la célula microbiana. Su empleo original fue como tintura de yodo al 2% en alcohol al 50%, que elimina con mucha más rapidez y eficiencia que el alcohol solo; esta preparación tiene la desventaja de que en ocasiones causa reacciones de hipersensibilidad y tiñe los materiales con los que entra en contacto. En la actualidad, la tinción de yodo se ha reemplazado en gran medida con preparados en los que el yodo se combina con portadores (povidona) o detergentes no iónicos; estos agentes, llamados **yodóforos**, liberan en forma gradual pequeñas cantidades de yodo. Causan menos manchas y deshidratación de la piel que las tinturas y se utilizan en general en la preparación cutánea previa a una cirugía. Aunque los yodóforos son menos alergénicos que las preparaciones inorgánicas de yodo, no deben emplearse en pacientes que tengan antecedentes de sensibilidad.
La tintura de yodo en alcohol es eficaz
Los yodóforos combinan yodo con detergentes

El **cloro** es un agente oxidante muy eficiente, lo cual explica su letalidad para los microbios. Existe como ácido hipocloroso en soluciones acuosas que se disocian para producir cloro libre a través de un amplio rango de pH, en particular en condiciones ligeramente ácidas. En concentraciones de menos de una parte por millón, el cloro es letal en segundos para la mayoría de las bacterias en estado vegetativo y desactiva la mayoría de los virus; su eficacia explica que se le utilice para lograr que el agua sea potable y en la cloración del agua de las albercas. El cloro reacciona rápidamente con la proteína y con muchos otros compuestos orgánicos, y su actividad se pierde con rapidez en presencia de materia orgánica. Esta propiedad, combinada con su toxicidad, lo hace ineficaz en las superficies del cuerpo; no obstante, es la sustancia a elegir para descontaminar superficies y artículos de vidrio que se han contaminado con virus o esporas de bacterias patógenas. Para estos propósitos, en general se aplica como una solución al 5% llamada **hipoclorito**.
La acción oxidativa del cloro es rápida
La materia orgánica reduce su actividad

El uso de cloración para desinfectar las reservas de agua ha resultado insuficiente en algunos hospitales debido a la resistencia relativa de *Legionella pneumophila* a las concentraciones comunes de cloro. Algunas instituciones se han visto forzadas a aumentar la cloración con sistemas que agregan iones de cobre y plata al agua.
Legionella puede resistir el cloro

Peróxido de hidrógeno

Es un poderoso agente oxidante que ataca la membrana de lípidos y otros componentes celulares. A pesar de que actúa con rapidez contra muchas bacterias y virus, elimina con menos rapidez las bacterias que producen catalasa y las esporas. El peróxido de hidrógeno ha sido útil en la desinfección de artículos como lentes de contacto, las cuales no son susceptibles a sus efectos corrosivos.
El peróxido de hidrógeno oxida los componentes de la célula

Compuestos con actividad superficial

Los **surfactantes** son compuestos con grupos hidrófobos e hidrófilos que se adhieren y disuelven diversos compuestos o que alteran sus propiedades. Los detergentes aniónicos, como los jabones, son limpiadores muy eficaces, pero tienen poco efecto antibacteriano directo, quizá debido a que su carga es similar a la de la mayoría de los microorganismos. Los detergentes catiónicos, en particular los **compuestos de amonio cuaternario** como el cloruro de benzalconio, son altamente bactericidas en ausencia de materia orgánica contaminante. Sus grupos hidrófobos e hidrófilos reaccionan con el lípido de la membrana celular de las bacterias, alteran las propiedades de superficie de la membrana y su permeabilidad y conducen a la pérdida de componentes esenciales y muerte de la célula. Estos compuestos tienen poca toxicidad para la piel y membranas mucosas y, en consecuencia, se han utilizado ampliamente por sus efectos antibacterianos en una concentración de 0.1 por ciento. Son inactivos contra las esporas y la mayoría de los virus. Los compuestos de amonio cuaternario empleados a concentraciones mucho mayores que las utilizadas en medicina (p. ej., 5-10%) se pueden usar para limpieza de superficies.
Los grupos hidrófobos e hidrófilos de los surfactantes actúan sobre los lípidos en la membrana bacteriana
Tienen poca actividad contra los virus

Cuando se utilizan compuestos de amonio cuaternario es necesario tener el mayor cuidado porque se adsorben a la mayoría de las superficies con las que entran en contacto, como el algodón, corcho e incluso polvo. Como resultado, es posible que sus concentraciones se reduzcan a un punto en el que ciertas bacterias, en particular *Pseudomonas aeruginosa*, pueden crecer en las soluciones de estos compuestos y luego causar infecciones graves. Se han registrado muchos casos de infecciones graves producto de la contaminación de preparaciones oftálmicas o de soluciones empleadas para el tratamiento de la piel antes de realizar procedimientos transcutáneos. También debe recordarse que los compuestos aniónicos neutralizan totalmente los detergentes catiónicos. De este modo, el efecto antibacteriano de los compuestos de amonio cuaternario se inactiva

con el jabón. Debido a estos problemas, en la mayoría de los casos dichos compuestos se han reemplazado con otros antisépticos y desinfectantes.

Los compuestos de amonio cuaternario se adsorben a las superficies y pueden contaminarse con bacterias

Los jabones neutralizan los detergentes catiónicos

Fenoles

El **fenol** es un potente desnaturalizante proteínico y agente bactericida. Las sustituciones en la estructura del anillo de fenol han mejorado en forma sustancial su actividad y han proporcionado diversos fenoles y cresoles que son los descontaminantes ambientales más eficaces para utilizarse en la higiene hospitalaria. Las dudas sobre su liberación al ambiente en los desechos y drenajes de los hospitales han creado ciertas presiones para limitar su uso; es otro de los clásicos dilemas ambientales de nuestra sociedad: un compuesto que reduce el riesgo de enfermedad para un grupo puede elevarlo para otro. Las proteínas "disipan" menos al fenol que a la mayoría de los otros desinfectantes y estos compuestos tienen un efecto similar al de los detergentes sobre la membrana celular y con más frecuencia se formulan junto con jabones para aumentar sus propiedades limpiadoras. Son demasiado tóxicos para la piel y los tejidos como para utilizarlos como antisépticos, aunque es posible tolerar exposiciones breves. Son el ingrediente activo en muchos preparados para enjuague bucal y garganta irritada.

Son relativamente estables a las proteínas

La contaminación ambiental con fenoles y cresoles limita su uso

Dos compuestos de difenilo, el hexaclorofeno y clorhexidina, se han utilizado de manera general como desinfectantes cutáneos. El **hexaclorofeno** es principalmente bacteriostático. Incorporado al jabón, se acumula en la superficie de las células epiteliales a lo largo de 1 a 2 días de uso, produciendo un efecto inhibitorio constante sobre la flora cutánea y los contaminantes grampositivos, en tanto se continúe su uso. Fue el factor principal para el control de los brotes infecciosos graves por estafilococo en los cuneros durante los decenios de 1950-1959 y 1960-1969, pero se encontró que la absorción por la piel producía efectos neurotóxicos en algunos lactantes prematuros. Al aplicarlo en concentraciones excesivas, se descubrieron problemas similares en niños mayores. Ahora es una sustancia de venta restringida.

El hexaclorofeno se adhiere a la piel y eso aumenta su efectividad contra estafilococos

La absorción cutánea limita su uso

La **clorhexidina** ha reemplazado al hexaclorofeno como desinfectante rutinario para manos y piel, así como para otras aplicaciones tópicas. Tiene mayor actividad bactericida que el hexaclorofeno, sin su toxicidad, pero comparte con éste la capacidad de adherirse a la piel y producir un efecto antibacteriano persistente. Actúa alterando la permeabilidad de membrana de las bacterias tanto grampositivas como gramnegativas. Es una sustancia catiónica y, por ende, su acción se neutraliza con jabones y detergentes aniónicos.

La clorhexidina también se adhiere a la piel, pero es menos tóxica

Glutaraldehído y formaldehído

El glutaraldehído y el formaldehído son agentes alquilantes muy letales para virtualmente todos los microorganismos (**figura 3-3**). El gas de formaldehído tiene propiedades irritantes, alérgicas y desagradables que limitan su empleo como solución o gas. El glutaraldehído es un eficaz agente desinfectante de alto nivel para aparatos que no pueden someterse al calor, como algunos instrumentos ópticos y equipo para terapia respiratoria. El vapor de formaldehído, un descontaminante ambiental eficiente en condiciones de elevada humedad, a veces se utiliza para limpiar los laboratorios que se han contaminado de manera accidental y general con bacterias patógenas, incluyendo aquellas como el bacilo de carbunco que forma esporas resistentes. Tales habitaciones se sellan para procesarlas y se ventilan por completo antes de ocuparlas de nuevo.

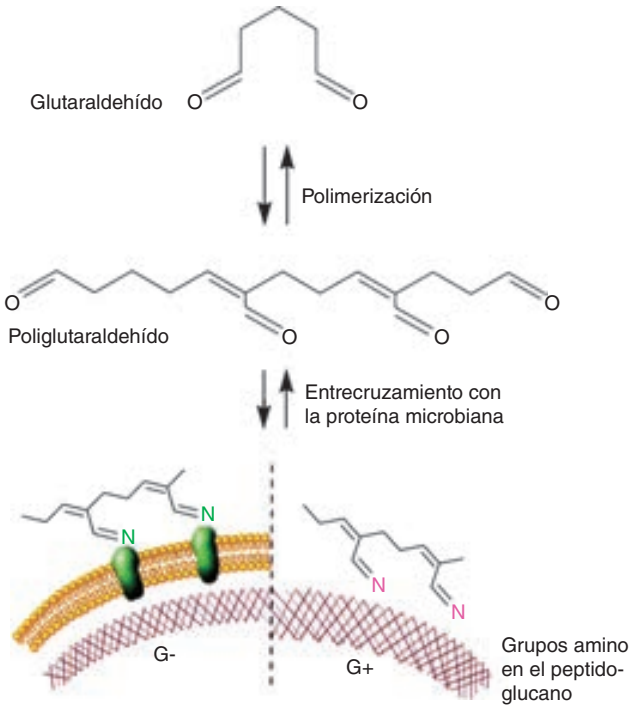


FIGURA 3-3. Acción del glutaraldehído. El glutaraldehído se polimeriza y después reacciona con los aminoácidos en las proteínas (*izquierda*) o en el peptidoglucano bacteriano (*derecha*). Como resultado, presentan alquilación y se inactivan. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

El glutaraldehído es útil para la descontaminación de equipo

CONTROL DE LA INFECCIÓN E INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

En todos los ambientes de atención a la salud existe cierto riesgo de infección. Los pacientes hospitalizados son particularmente vulnerables y los entornos hospitalarios son complejos. El control de la infección es el tema que corresponde en este punto para los principios y procedimientos que se describen aquí en relación con situaciones generales y especializadas, junto con las prácticas de asepsia para reducir estos riesgos. "Intrahospitalario" es un término médico que se aplica a todo aquello que se asocia con los hospitales. Las infecciones intrahospitalarias son las complicaciones que surgen durante las hospitalizaciones. La morbilidad, mortalidad y costos asociados con estas infecciones se pueden prevenir en un grado sustancial. El propósito del control de la infección en los hospitales

CUADRO 3-2 Fiebre puerperal en el Hospital General de Viena

	DIVISIÓN I (UNIDAD DE ENSEÑANZA)			DIVISIÓN II (UNIDAD DE PARTERAS)		
AÑO	NACIMIENTOS	MUERTES MATERNAS	PORCENTAJES	NACIMIENTOS	MUERTES MATERNAS	PORCENTAJE
1846[a]	4 010	459	11.4	3 754	105	2.7
1848[b]	3 556	45	1.3	3 219	43	1.3

[a] Sin lavado de manos
[b] Primer año completo de lavado con cloro

es la prevención de infecciones intrahospitalarias por medio de la aplicación de los conceptos y métodos de la epidemiología.

Antecedentes: Semmelweis y la fiebre puerperal

El ejemplo supremo de la importancia fundamental de la epidemiología para la detección y control de las infecciones intrahospitalarias es el trabajo de Ignaz Semmelweis, que precedió por una década a los descubrimientos microbiológicos de Pasteur y Koch. Semmelweis era asistente de obstetricia en el Hospital General de Viena, donde nacían más de 7 000 niños cada año. La fiebre de las parturientas (endometritis puerperal), que ahora sabemos es causada principalmente por estreptococos del grupo A, era uno de los principales problemas al causar de 600 a 800 muertes maternas por año. Al revisar con mucha atención las estadísticas del hospital entre 1846 y 1849, Semmelweis mostró claramente que la tasa de mortalidad en una de las dos divisiones del hospital era 10 veces mayor que en la otra. La división I, que tenía la mayor tasa de mortalidad, era la unidad de enseñanza en la que todos los partos eran atendidos por obstetras y alumnos. En la división II, la atención de todos los partos estaba en manos de parteras. No existía epidemia similar en ningún otro sitio de la ciudad de Viena y la tasa de mortalidad era muy baja entre las madres que parían en casa.

La fiebre puerperal se asociaba con los obstetras en la unidad de enseñanza

Los partos atendidos por parteras u ocurridos en casa presentaban tasas menores

Semmelweis postuló que la diferencia esencial entre las divisiones I y II era la participación de médicos y estudiantes en las autopsias. A diario se realizaba la disección de uno o más cadáveres, algunos provenientes de los casos de fiebre puerperal y de otras infecciones. El lavado de manos era superficial y Semmelweis creía que esto permitía la transmisión de "partículas cadavéricas invisibles" por medio del contacto directo entre la madre y las manos del médico durante la exploración y el parto. Como contramedida, en 1847 demandó el lavado de manos con una solución de cloro hasta que las manos se sintieran resbalosas y hubiese desaparecido el olor a cadáver. Los resultados fueron espectaculares. El efecto completo del lavado con cloro se observó al comparar las tasas de mortalidad en las dos divisiones en 1846 y 1848 (**cuadro 3-2**). La tasa de mortalidad en la división I se redujo al mismo nivel que en la división II y ambas fueron menores a 2%.

Se sospechó la transmisión por los cadáveres

El lavado con desinfectante redujo las tasas de infección

Por desgracia, debido a su tipo de personalidad y al hecho de que no publicó su trabajo sino hasta 1860, la contribución de Semmelweis no se apreció en general durante su época. A medida que fue aumentando su frustración por la falta de aceptación de sus ideas, se volvió agresivo e irracional, alejando finalmente a sus primeros defensores; algunos creen que también sufrió de la enfermedad de Alzheimer. Murió en un manicomio en 1865, sin saber que con el tiempo su concepto de propagación a través del contacto directo se reconocería como el mecanismo más importante en las infecciones intrahospitalarias y que el lavado de manos seguiría siendo el medio más importante de control de infecciones en los hospitales.

INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS Y SUS FUENTES

Las infecciones que ocurren durante cualquier hospitalización se adquieren ya sea en la comunidad o dentro del nosocomio. Las infecciones adquiridas en la comunidad se definen como aquellas presentes o que se están incubando al momento del ingreso. Todas las demás se consideran intrahospitalarias; por ejemplo, un caso de varicela dentro del hospital puede haberse adquirido en la comunidad si inició al quinto día de hospitalización (por estar en incubación) o nosocomial si el ingreso está más allá de los límites del periodo de incubación conocido (20 días). Las infecciones que aparecen poco después del alta (dos semanas) se consideran intrahospitalarias, aunque sea posible que algunas se hayan adquirido en casa. Los peligros infecciosos son inherentes al ambiente de los hospitales; es allí donde se alberga a los pacientes con infecciones más graves y que son más susceptibles, y donde con frecuencia les atiende el mismo personal.

Las infecciones adquiridas en la comunidad ocurrieron antes del ingreso

Las infecciones intrahospitalarias se adquieren dentro del hospital

Los agentes infecciosos responsables de las infecciones intrahospitalarias provienen de diversas fuentes, incluyendo la propia flora normal de los pacientes. Además de cualquier enfermedad o tratamiento que comprometa el sistema inmunitario, es posible que la hospitalización conlleve riesgos adicionales por tratamientos que atraviesan las barreras defensivas normales. La cirugía, el uso de catéteres urinarios o intravenosos, y los procedimientos diagnósticos invasivos pueden hacer que la flora normal tenga acceso a sitios que en general son estériles. Las infecciones en las que la fuente de los organismos es el hospital más que el paciente incluyen aquellas derivadas del personal, el ambiente y el equipo médico.

Las infecciones endógenas son parte del riesgo en hospitales

Personal del hospital

Los médicos, enfermeras, estudiantes, terapeutas y cualquier otra persona que entre en contacto con el paciente puede transmitir una infección. La transmisión de un paciente a otro se denomina **infec-**

ción cruzada. Con más frecuencia, el vehículo de transmisión es la falta de lavado de las manos del médico o enfermera. Otra fuente es el personal infectado. El origen de muchos brotes en hospitales se ha localizado entre el personal, en particular los médicos, que continúan atendiendo a los pacientes a pesar de tener una infección evidente. En general, la transmisión es por contacto directo, aunque también ocurre la transmisión aérea. Una tercera fuente es la persona que no está enferma, pero que es portadora de una cepa virulenta. Para *Staphylococcus aureus* y los estreptococos del grupo A, la portación nasal es la más importante, pero también se ha descubierto que en algunos brotes han estado implicados el perineo y el ano. Un portador oculto como fuente de la infección intrahospitalaria es menos frecuente que un médico que oculta un furúnculo o una enfermera que minimiza "la gripe". Es difícil detectar al portador, a menos que la cepa epidémica tenga características distintivas o que las circunstancias epidemiológicas señalen a un solo individuo.

En general, la infección cruzada es por contacto directo
El personal médico infectado es particularmente peligroso
Los portadores pueden transmitir infecciones a los pacientes

Ambiente

El aire, las paredes, pisos, ropa blanca y cosas similares en los hospitales no son estériles y, en consecuencia, pueden ser fuente de organismos que provocan infecciones intrahospitalarias, pero en general se ha exagerado la importancia de esta vía. Con excepción de la cercanía inmediata de un individuo infectado o de un portador, la transmisión por aire o fomites es mucho menos importante que la causada por el personal o el equipo. Algunas excepciones notables suceden cuando el ambiente se contamina con *Mycobacterium tuberculosis* de un paciente o *Legionella pneumophila* en el suministro de agua. Es más probable que estos casos provoquen enfermedades cuando los organismos son numerosos o el paciente está particularmente vulnerable (p. ej., después de una cirugía cardiaca o trasplante de médula ósea).

La contaminación ambiental es relativamente poco importante
M. tuberculosis y ***Legionella*** son riesgos

Instrumental médico

Gran parte del éxito de la medicina moderna se relaciona con los dispositivos médicos que apoyan o monitorean las funciones corporales. Por su misma naturaleza, el instrumental como catéteres y respiradores conlleva un riesgo de infección intrahospitalaria debido a que atraviesan las defensas normales, dando acceso a los microorganismos a líquidos y tejidos que normalmente son estériles. La mayoría de las causas reconocidas son bacterianas o fúngicas. El riesgo de infección se relaciona con el grado de debilitación del paciente y con diversos factores relacionados con diseño y manejo de los aparatos. Cualquier instrumental que atraviesa la piel o la barrera mucosa permite que la flora en el paciente o ambiente obtenga acceso a sitios más profundos alrededor de la superficie exterior. El posible acceso dentro del instrumental (p. ej., en el lumen) añade otro riesgo que en ocasiones es mayor. En algunos de los dispositivos, como los catéteres urinarios, es posible evitar la contaminación; en otros, como los respiradores, la esterilidad completa es imposible o impráctica.

El equipo que cruza las barreras epiteliales da acceso a los microbios

El riesgo de contaminación que conduce a infección aumenta si los organismos que obtienen acceso pueden multiplicarse dentro del sistema. La disponibilidad de agua, nutrientes y temperatura adecuada determinan en gran medida cuáles organismos sobrevivirán y se multiplicarán. Muchos de los bacilos gramnegativos, como *Pseudomonas, Acinetobacter* y miembros de las enterobacterias, pueden multiplicarse en ambientes que contienen agua y apenas cualquier otra cosa adicional. Las bacterias grampositivas por lo general requieren de mejores condiciones fisiológicas.

Las condiciones para el crecimiento bacteriano aumentan el riesgo

Incluso con las condiciones adecuadas para el crecimiento, se requieren muchas horas para que los organismos contaminantes se vuelvan numerosos. Estudios detallados de los catéteres e instrumental similar muestran que el riesgo de infección comienza a aumentar luego de 24 a 48 horas y es acumulativo incluso si el instrumento se cambia o desinfecta a intervalos. En consecuencia, es importante discontinuar los procedimientos transcutáneos en cuanto sea posible según las indicaciones médicas. El instrumental médico que se asocia con mayor frecuencia a las infecciones intrahospitalarias se lista en el siguiente texto. El riesgo de infección para los demás puede estimarse a partir de los principios analizados antes. Constantemente se están introduciendo nuevos dispositivos dentro de los servicios de atención médica, en ocasiones sin considerar de manera adecuada su potencial para provocar infecciones intrahospitalarias.

Los instrumentos transcutáneos o permanentes deberían cambiarse en cuanto sea posible

Catéteres urinarios

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) representan de 40 a 50% de todas las infecciones intrahospitalarias y cuando menos 80% se asocian con cateterización. El riesgo infeccioso de una sola cateterización urinaria se ha estimado en 1% y las sondas permanentes tienen un riesgo que puede ser hasta de 10 por ciento. La principal medida preventiva es el mantenimiento de un sistema completamente cerrado a través del uso de válvulas y reservorios de aspiración diseñados para prevenir el acceso de las bacterias dentro del catéter o bolsa colectora. Por desgracia, en última instancia ocurren roturas en los sistemas cerrados cuando el sistema está colocado por más de 30 días. La orina misma sirve como un excelente medio de cultivo una vez que la bacteria ha tenido acceso.

Incluso los sistemas cerrados de drenaje urinario son invadidos

Catéteres vasculares

Las agujas y catéteres plásticos colocados en venas (o, con menos frecuencia, en arterias) para la administración de líquidos, monitoreo de funciones vitales o procedimientos diagnósticos, son una de las causas principales de bacteriemia intrahospitalaria. Siempre debería sospecharse de ellos como fuente de organismos cuando los cultivos sanguíneos sean positivos, sin un sitio primario aparente para la bacteriemia. En general, la contaminación en el sitio de inserción es por estafilococos, con un crecimiento continuado en la punta del catéter. Es posible que los organismos tengan acceso en algún punto en las vías, válvulas, bolsas o botellas de soluciones intravenosas próximas al sitio de inserción. Esta última circunstancia involucra en general bacilos gramnegativos. Las medidas preventivas incluyen asepsia en la técnica de inserción y atención apropiada de las vías, incluyendo cambios a intervalos regulares.

La piel es la principal fuente de contaminación intravenosa

Respiradores

Las máquinas que ayudan o controlan la respiración al insuflar aire directamente en la tráquea tienen un gran potencial para causar neumonía intrahospitalaria si el aerosol que utilizan llega a contaminarse. El crecimiento de bacterias es significativo sólo en partes del sistema que contienen agua; en los sistemas que emplean nebulizadores, las bacterias pueden estar suspendidas en las gotas de agua que son lo suficientemente pequeñas como para llegar a los alvéolos. Los organismos involucrados incluyen *Pseudomonas*, enterobacterias y una amplia variedad de bacterias ambientales como *Acinetobacter*. La principal medida de control es el cambio y desinfección periódicos de los tubos, reservorios y boquillas de los nebulizadores.

El cambio controla la contaminación de los nebulizadores

Sangre y productos de la sangre

Las infecciones relacionadas con el contacto con la sangre y sus productos por lo general son más un riesgo para los trabajadores de la salud que para los pacientes. Las manipulaciones que abarcan desde la flebotomía y la hemodiálisis hasta la cirugía conllevan un riesgo de que la sangre que contiene un agente infeccioso pueda llegar a las membranas mucosas o piel de los trabajadores de la salud. Los principales agentes transmitidos de este modo son la hepatitis B, hepatitis C y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El control requiere atención meticulosa a los procedimientos que previenen el contacto directo con la sangre, como el uso de guantes, gafas protectoras y batas. El riesgo de cortes y pinchazos con jeringas entre los trabajadores de la salud se acerca a 2%. La identificación de los portadores del virus de hepatitis y del VIH es una parte de las medidas de protección que debe equilibrarse con las consideraciones acerca de la privacidad del paciente. Todas las instituciones de salud tienen políticas establecidas acerca de la vigilancia serológica de los pacientes y de los procedimientos que se seguirán (p. ej., pruebas, profilaxis) cuando ocurren accidentes relacionados con la sangre. De manera similar, los productos para transfusión se someten a detecciones generales para proteger a los receptores.

El riesgo de hepatitis B, hepatitis C y VIH se relaciona con la manipulación de la sangre

Las políticas institucionales establecen la detección

CONTROL DE INFECCIONES

El control de las infecciones es la suma de todos los medios utilizados para prevenir las infecciones intrahospitalarias. En términos históricos, dichos métodos se han desarrollado como una parte integral del estudio de las enfermedades infecciosas y a menudo cumplen una función como elementos esenciales en la demostración de la etiología infecciosa. El lavado de manos de Semmelweis es el primer ejemplo. Posteriormente, en el siglo XIX, Joseph Lister logró una reducción notable en las infecciones de las heridas quirúrgicas mediante la infusión de un antiséptico fenólico en las incisiones. Esta destrucción local de los organismos se denominó **antisepsia** y a veces incluía la aplicación liberal de desinfectantes, incluyendo aerosoles, en el ambiente. A medida que se fue reconociendo que la infección en las heridas no era inevitable, el énfasis cambió en forma gradual hacia prevenir el contacto entre los microorganismos y los sitios susceptibles, concepto llamado **asepsia**. La asepsia, que combina la contención con los métodos de esterilización y desinfección que se analizaron antes, es el concepto central en el control de infecciones. Las medidas que se toman para lograr la asepsia son diversas, dependiendo de si las circunstancias y el ambiente son más similares a los del quirófano, pabellón hospitalario o clínica para pacientes ambulatorios.

La antisepsia se dirige contra los organismos contaminantes

La asepsia previene la contaminación

■ Asepsia

Quirófano

El área de cirugía y el quirófano representan las aplicaciones más controladas y rígidas de los principios de la asepsia. El procedimiento comienza con un lavado quirúrgico de la piel sobre el área quirúrgica y las manos y antebrazos de todas las personas que tendrán contacto con el paciente. El uso de campos estériles, batas e instrumental sirve para prevenir la transmisión por contacto directo, y los gorros y mascarillas reducen la transmisión aérea del personal a las incisiones. Como aprenden todos los estudiantes la primera vez que ingresan a la sala de operaciones, incluso la manera de vestirse y moverse por el quirófano se especifica de manera rígida y quienes participan tienen que asumir una actitud aséptica estricta, al igual que ponerse mascarillas y batas. En general, el nivel de bacterias en el aire se relaciona más con el número de personas y la cantidad de movimiento en el quirófano que con el aire que ingresa. El efecto final de estos procedimientos es establecer una cortina estéril alrededor del sitio de la operación, con lo cual se minimiza el contacto con los microorganismos. Las medidas asépticas quirúrgicas también se emplean en otras áreas donde se realizan procedimientos invasivos especiales, como la cateterización cardiaca.

Los campos e instrumentos estériles previenen el contacto de los organismos con la herida

Las bacterias aéreas se relacionan con el personal en el quirófano

Pabellones hospitalarios

Aunque en teoría es deseable, los procedimientos asépticos estrictos de los quirófanos resultan imprácticos en el ambiente de un pabellón. La asepsia se practica mediante el uso de jeringas, medicamentos, vendajes y otros artículos esterilizados que podrían servir como vehículos de transmisión si se contaminaran. La técnica de "no tocar" al examinar las heridas y cambiar los vendajes elimina el contacto directo con cualquier objeto no esterilizado. Los procedimientos invasivos como la inserción de sondas y las punciones lumbares se realizan utilizando precauciones asépticas similares a las empleadas en la sala de operaciones. En todas las circunstancias, el lavado de las manos entre los contactos con los pacientes es la precaución aséptica más importante.

Lavarse las manos es la medida más importante

Clínica para pacientes ambulatorios

Las prácticas generales de asepsia utilizadas en el pabellón hospitalario también son apropiadas como medidas preventivas en el trato con pacientes ambulatorios. El potencial de infección cruzada en la clínica o en la sala de espera es obvio, pero poco se ha estudiado acerca de las medidas de prevención. Siempre que sea posible, debería aislarse a los pacientes de quienes se sospeche infección utilizando técnicas similares al aislamiento que se emplea en los pabellones. La sala de reconocimiento puede utilizarse en forma análoga a las habitaciones privadas en un pabellón hospitalario. Aunque este

CUADRO 3-3 Medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias

MEDIDA	HABITACIÓN	LAVADO DE MANOS[a]	GUANTES	BATAS	MASCARILLA[b]	ENFERMEDADES TÍPICAS
Universal		Luego de retirar los guantes, entre pacientes	Sangre, contacto con líquidos, luego de tocar la piel	Sangre, contacto con líquidos, durante procedimientos	Durante procedimientos	Todas
Basada en la transmisión						
Aérea	Privada, presión negativa[c]	Luego de retirar los guantes, entre pacientes	Ingreso a la habitación	Ingreso a la habitación	Ingreso a la habitación o respirador[d]	Sarampión, varicela, tuberculosis[d]
Por gotas	Privada[e]	Luego de retirar los guantes, entre pacientes	Sangre, contacto con líquidos	Sangre, contacto con líquidos	A 1 metro de distancia del paciente	Meningitis, tos ferina, peste, influenza
Por contacto	Privada[e]	Luego de retirar los guantes, entre pacientes	Ingreso a la habitación	Contacto con el paciente	—	Diarrea infecciosa,[f] heridas infectadas por *S. aureus*

[a] Uso de jabón desinfectante.
[b] Mascarilla quirúrgica estándar, gafas protectoras.
[c] La presión de la habitación debe ser negativa en relación con el área circundante y la circulación debe extraerse a la parte externa del edificio.
[d] Para pacientes con diagnóstico o sospecha de tuberculosis, debe portarse un respirador/mascarilla con filtro especial.
[e] Es posible dejar abierta la puerta, y los pacientes con el mismo organismo pueden compartir habitación.
[f] En particular *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O:157, *Shigella* y paciente con incontinencia que elimina rotavirus o hepatitis A por las heces.

método es difícil debido a la rotación de pacientes, debe intentarse en caso de infecciones que requerirían aislamiento estricto o respiratorio en el hospital.

Las salas de espera representan un riesgo

Procedimientos de aislamiento

Los pacientes con infecciones plantean dificultades especiales porque pueden transmitir sus infecciones a otros pacientes, ya sea de manera directa o por contacto con un miembro del personal. Este riesgo adicional se controla a través de técnicas de aislamiento que establecen barreras entre el paciente infectado y otras personas en el pabellón. Debido a que no todos los pacientes infectados muestran signos, síntomas, o ambos, que provoquen sospecha, deben tomarse algunas precauciones con todos los pacientes. En el sistema que recomiendan los *Centers for Disease Control and Prevention*, estas precauciones se conocen como **medidas universales** e incluyen el uso de batas y guantes cuando se esté en contacto con la sangre o secreciones del paciente. Todas ellas se dirigen en particular a proteger a los trabajadores de la salud del VIH y de la infección por hepatitis. Con aquellos en los que existen sospechas o confirmación de una infección, se toman precauciones adicionales, cuya naturaleza está determinada por el modo conocido de transmisión del organismo. Estas **medidas basadas en la transmisión** se dividen en aquellas dirigidas a la vía aérea, por gotas y por contacto. Las precauciones para la transmisión **aérea** se utilizan para infecciones que, según se sabe, se transmiten por medio de partículas extremadamente pequeñas (menos de 5 μm) suspendidas en el aire. Esto requiere que la circulación del aire en la habitación se mantenga con una presión negativa en relación con el área circundante y con extracción al exterior. Aquellos que ingresen a la habitación deben usar mascarillas quirúrgicas y, en el caso de la tuberculosis, respiradores especialmente diseñados. Las precauciones para la transmisión por **gotas** son para infecciones en las que los organismos están suspendidos en gotas más grandes, que pueden ser aéreas, pero que en general no viajan más de 1 metro con respecto al paciente que las genera; por otra parte, pueden contenerse empleando batas, guantes y mascarillas cuando se trabaja cerca del paciente. Las precauciones para la transmisión por **contacto** se utilizan en infecciones que requieren contacto directo con los organismos o que se comunican por medio de las secreciones del paciente. Las infecciones diarreicas son de especial cuidado debido al grado en que contaminan el ambiente. Los detalles de las precauciones y los ejemplos de agentes infecciosos típicos se resumen en el **cuadro 3-3**.

Las medidas universales protegen del VIH a los trabajadores de la salud

Las medidas para la transmisión bloquean las vías aérea, por gotas y por contacto

Organización

Los hospitales modernos están obligados a tener programas formales para el control de infecciones que incluyen un comité de control de infecciones, un servicio de epidemiología y actividades educativas. El comité de control de infecciones está formado por representantes de diversos servicios médicos, administrativos, de enfermería, de mantenimiento y de apoyo. El comité establece los procedimientos de control de infecciones de la institución y revisa con regularidad la información sobre el nivel de las infecciones intrahospitalarias en el nosocomio. Cuando las circunstancias así lo justifican, el comité debe contar con autoridad para tomar acciones drásticas, como la clausura de una unidad hospitalaria o la suspensión de los privilegios de un médico.

Los programas de control de infecciones determinan e imponen las políticas

El servicio de epidemiología es el brazo armado del comité de control de infecciones. Uno o más epidemiólogos que en general

tienen antecedentes en enfermería llevan a cabo sus funciones. Este trabajo requiere familiarización con microbiología clínica, epidemiología, enfermedades infecciosas y procedimientos hospitalarios, al igual que una inmensa diplomacia. Las actividades principales son vigilancia e investigación de brotes. La vigilancia se refiere a la obtención de datos en los que se documente la frecuencia y naturaleza de las infecciones intrahospitalarias para detectar las desviaciones con respecto a las normas institucionales o nacionales. Aunque las muestras microbiológicas rutinarias del ambiente del hospital no tienen ningún valor, pueden ser útiles los programas en los que se toman muestras de algunos de los instrumentos médicos de los que se sabe representan peligros intrahospitalarios. La investigación inmediata de brotes potenciales permite la temprana implementación de medidas preventivas. Es probable que esta actividad sea la función más importante del servicio de epidemiología. La sospecha del aumento en el número de infecciones conduce a una investigación para verificar los datos, establecer asociaciones epidemiológicas básicas y relacionarlas con medidas de prevención. La principal preocupación es la infección cruzada, en la que un organismo virulento se transmite de un paciente a otro.

Se requieren vigilancia epidemiológica e investigación de brotes

Prevención

La prevención de infecciones intrahospitalarias se basa en el conocimiento esencial y aplicado que se obtiene de este libro. Aplicados con sentido común, estos principios pueden prevenir enfermedades y reducir los costos de la atención médica.

CAPÍTULO 4

Principios de diagnóstico por laboratorio de las enfermedades infecciosas

El diagnóstico de una infección microbiana empieza con una evaluación de las características clínicas y epidemiológicas, lo que conduce a la formulación de una hipótesis diagnóstica. Por lo general, se incluye la localización anatómica de la infección con la ayuda de los hallazgos físicos y radiológicos (p. ej., pulmonía del lóbulo inferior derecho, absceso subfrénico). Este diagnóstico clínico sugiere cierto número de agentes etiológicos posibles con base en el conocimiento de los síndromes infecciosos y sus cursos (véanse los capítulos 57 a 66). Entonces, se establece la causa específica mediante la aplicación de los métodos que se describen en el presente capítulo. Se requiere de una combinación de arte y ciencia por parte tanto del clínico como del laboratorista: el clínico debe seleccionar los exámenes y especímenes adecuados a procesarse y, en caso apropiado, sugerir los agentes etiológicos sospechados al laboratorio. El laboratorista debe utilizar los métodos que demuestren los agentes probables y estar preparado para explorar las otras posibilidades que sugieran la situación clínica o los hallazgos de las pruebas de laboratorio. Los mejores resultados se obtienen cuando la comunicación entre el clínico y el laboratorista se encuentra maximizada.

Los enfoques generales del diagnóstico por laboratorio varían según los distintos microorganismos y enfermedades infecciosas. Sin embargo, los métodos normalmente son una combinación del examen microscópico directo, los cultivos, la detección de antígenos y la detección de anticuerpos (serología). En la actualidad son muchas las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos que permiten la detección directa de los componentes genómicos de los patógenos, pero pocos resultan prácticos para un uso rutinario. El presente capítulo trata con los principios del diagnóstico por laboratorio de las enfermedades infecciosas. Los detalles en cuanto a los agentes particulares se discuten dentro de sus propios capítulos y en relación con las situaciones clínicas en los capítulos 57 a 66. Todos los enfoques diagnósticos se inician con algún tipo de muestra tomada del paciente.

La microscopia, los cultivos y la detección de antígenos y anticuerpos son métodos clásicos

Se están desarrollando enfoques genómicos

LA MUESTRA

La conexión primordial entre el encuentro clínico y el laboratorio de diagnóstico es el espécimen que se entregue para su procesamiento. Si no se elige, recolecta, o ambos, de manera apropiada, no hay procedimiento de laboratorio que pueda rectificar el error. El fracaso al nivel de la toma de muestras es la razón más común para no poder establecer un diagnóstico etiológico o, peor aún, para sugerir un diagnóstico incorrecto. En el caso de las infecciones bacterianas, el problema principal se encuentra en distinguir entre los organismos de la flora normal residente o contaminante y aquellos que están ocasionando la infección.

Las tres categorías de muestras que se ilustran en la **figura 4-1A-C** se discuten en el texto a continuación.

La calidad de la muestra es esencial

Muestras directas de tejido o líquido

Los especímenes directos (figura 4-1A) se recolectan a partir de tejidos (pulmón, hígado) y líquidos corporales (líquido cefalorraquídeo, sangre) normalmente estériles. Los métodos varían desde la punción-aspiración con aguja de un absceso hasta la biopsia quirúrgica. En general, este tipo de toma de muestras requiere de la participación directa de un médico y puede conllevar ciertos riesgos para el paciente. Los resultados siempre serán de utilidad ya que los hallazgos positivos son diagnósticos y los hallazgos negativos pueden excluir la infección del sitio sospechado.

Las muestras directas proporcionan el mayor grado de calidad y riesgo

Muestras indirectas

Las muestras indirectas (figura 4-1B) son especímenes de exudados inflamatorios (esputo expectorado, orina por micción) que han pasado por sitios que se sabe están colonizados con flora normal. Por lo general, el sitio de origen es estéril en las personas saludables; sin embargo, es necesaria cierta evaluación de la probabilidad de contaminación con flora normal durante la recolección al momento de interpretar los resultados. Esta evaluación requiere de un conocimiento de la flora contaminante potencial así como de los probables patógenos a buscar.

Normalmente, las muestras indirectas son más convenientes tanto para el médico como para el paciente, pero conllevan un mayor riesgo de malinterpretación. En el caso de algunos especímenes, como el esputo expectorado, se han desarrollado pautas para valorar la calidad de la muestra mediante la correlación de hallaz-

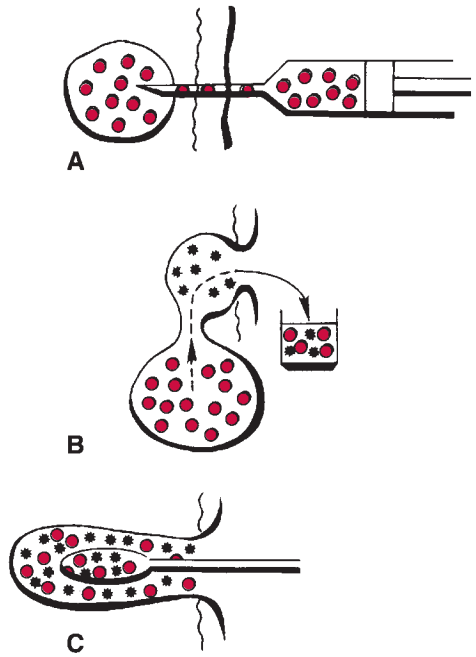


FIGURA 4-1 Muestras para el diagnóstico de una infección. **A.** Muestra directa. Se localiza el patógeno en un sitio por demás estéril y se debe traspasar una barrera, como la piel, para tomar la muestra. Esto se puede realizar por métodos quirúrgicos o por punción-aspiración con aguja como se muestra. El espécimen recolectado contiene sólo al patógeno. Ejemplos son abscesos profundos y líquido cefalorraquídeo. **B.** Muestra indirecta. El patógeno se localiza como en el caso de A, pero para recolectarse, debe pasar a través de un sitio que contiene flora normal. La muestra contiene al patógeno, pero se encuentra contaminada con flora no patógena. A menudo, el grado de contaminación se relaciona con la habilidad con la que se "evadió" el sitio de localización de la flora normal al tomar la muestra. Ejemplos son esputo expectorado y orina tomada por micción. **C.** Muestra de un sitio con flora normal. El patógeno y la flora no patogénica se encuentran mezclados en el sitio de la infección. Ambos se recolectan y el no patógeno se inhibe por medio del uso de métodos de cultivo selectivo o bien se descuenta en la interpretación de los resultados del cultivo. Algunos ejemplos son exudado faríngeo y heces.

gos clínicos y microbiológicos (véase el capítulo 61). ::: Flora normal, pág. 8

Evitar la flora normal requiere de un esfuerzo adicional

Los resultados requieren de una evaluación interpretativa de la contaminación

Muestras de sitios con flora normal

A menudo, el sitio principal de infección se encuentra en un área que se sabe se encuentra colonizada con una diversidad de organismos (faringe e intestino grueso) (figura 4-1C). Esto resulta relevante primordialmente en el caso de un diagnóstico que implique la presencia de bacterias ya que éstas dominan la composición de la flora normal. En tales instancias, se realizan análisis selectivos para detectar organismos conocidos por ocasionar infecciones y que normalmente no se encuentran en el sitio que se halla infectado. Por ejemplo, los patógenos entéricos *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* se pueden buscar de manera selectiva en una muestra de heces o se puede examinar un frotis faríngeo para detectar únicamente la presencia de estreptococos β-hemolíticos. En estos casos, se utilizan medios selectivos que inhiben el crecimiento de las demás bacterias, o bien, sencillamente se ignora el crecimiento de éstas.

Es posible realizar una búsqueda estricta de patógenos específicos

La selección de muestras para un diagnóstico viral es más sencilla, ya que por lo común existe poca flora viral normal que confunda la interpretación. Esto permite una selección guiada por el conocimiento de los sitios que están en mayor probabilidad de presentar el agente etiológico sospechado; por ejemplo, los enterovirus son los más comunes en el caso de una infección aguda del sistema nervioso central. Las muestras que se esperaría presentaran estos agentes en cultivo incluyen exudado faríngeo, heces y líquido cefalorraquídeo.

La falta de flora normal simplifica la interpretación

Recolección y transporte de las muestras

El **hisopo estéril** es la herramienta más conveniente y más comúnmente utilizada para la recolección de muestras; sin embargo, ofrece las condiciones menos adecuadas para la supervivencia y sólo puede absorber un volumen pequeño de exudado inflamatorio. El peor espécimen posible es un hisopo reseco; el mejor es una recolección de 5 a 10 ml o más del líquido o tejido infectado. El volumen es importante porque existe la posibilidad de que en una muestra pequeña no se detecten los organismos infectantes que estén presentes en números bajos.

Los hisopos limitan el volumen y la supervivencia

Las muestras deben transportarse al laboratorio tan pronto como sea posible después de su recolección, ya que algunos microorganismos sobreviven por muy poco tiempo fuera del cuerpo. Por ejemplo, a menos de que se utilicen **medios de transporte** especiales, las tasas de aislamiento del organismo que ocasiona la gonorrea (*Neisseria gonorrhoeae*) se disminuyen cuando el procesamiento se demora más allá de unos cuantos minutos. De la misma manera, muchos virus respiratorios sobreviven poco tiempo fuera del cuerpo. Por otro lado, algunas bacterias sobreviven de manera excelente e incluso pueden multiplicarse después de recolectada la muestra. De hecho, el crecimiento de bacilos entéricos gramnegativos en especímenes en espera de cultivarse puede comprometer la interpretación de la muestra e interferir con el aislamiento de organismos más delicados. Se asocian cambios significativos con demoras mayores a las 3 o 4 horas.

Se puede perder la viabilidad si se demora la muestra

Se han desarrollado diversos medios de transporte para minimizar los efectos del retraso entre la recolección de la muestra y el procesamiento del laboratorio. En general, son medios líquidos o semisólidos tamponados que contienen un mínimo de nutrientes y que están diseñados para evitar el secado, para mantener un pH neutro y para minimizar el crecimiento de contaminantes bacterianos. Es posible que se necesiten otras características para satisfacer requisitos especiales, como una atmósfera libre de oxígeno para los anaerobios obligados.

Los medios de transporte estabilizan las condiciones y evitan el secado

ANÁLISIS DIRECTO

De los agentes infecciosos que se discuten en la presente obra, sólo algunos de los parásitos son del tamaño necesario para observarse a simple vista. Las bacterias y los hongos pueden observarse con claridad mediante un microscopio óptico cuando se utilizan los méto-

dos apropiados. Los virus individuales sólo pueden verse con un microscopio electrónico, aunque los agregados de partículas virales en las células (inclusiones virales) pueden observarse mediante microscopia óptica. Se utilizan diversas tinciones para visualizar y diferenciar microorganismos en frotis y cortes histológicos.

La mayoría de los parásitos requieren de la microscopia para su observación

Microscopia óptica

El análisis directo de preparaciones teñidas o sin pigmentación por medio de la **microscopia óptica (de campo brillante) (figura 4-2A)** es de particular utilidad para la detección de bacterias, hongos y parásitos. Es posible visualizar aun a las bacterias más pequeñas (1-2 µm), aunque todas requieren de tinción y algunas precisan de técnicas especiales de iluminación. Dado que el límite de resolución de un microscopio óptico es de cerca de 0.2 µm, la óptica debe ser ideal si los organismos más pequeños se han de ver con claridad con un microscopio óptico. Es posible lograr estas condiciones mediante un objetivo 100× de inmersión en aceite, un ocular de 5 a 10× y una iluminación óptima.

Las bacterias son visibles si se maximiza la óptica

Es posible colorear a las bacterias con una variedad de tinciones, incluyendo el azul de metileno, el cristal violeta (violeta de genciana), la fucsina carbol (rojo) y la safranina (rojo). Los dos métodos más importantes, la técnica de Gram y la acidorresistente, utilizan la tinción, la decoloración y la contratinción de tal manera que ayudan a clasificar al organismo además de colorearlo.

Es necesario teñir las bacterias

Tinción de Gram

El procedimiento de tinción diferencial descrito en 1884 por el médico danés Hans Christian Gram ha resultado ser uno de los más útiles en la microbiología y la medicina. El procedimiento (**figura 4-3A**) implica la aplicación de una solución de yodo en yoduro de potasio a células antes teñidas con un pigmento derivado de la acridina tal como el cristal violeta. Este tratamiento produce una acción mordiente en la que se forman complejos morados insolubles con las proteínas ribonucleares dentro de la célula. La diferencia entre las bacterias grampositivas y gramnegativas se encuentra en la permeabilidad de la pared celular ante estos complejos al tratarse con mezclas de solventes de alcohol y acetona. Esto extrae los complejos morados de la tinción de yodo de las células gramnegativas, mientras que las bacterias grampositivas las retienen. Es necesario que la pared celular se encuentre intacta para obtener una reacción positiva y existe la posibilidad de que las bacterias grampositivas no retengan el pigmento si los organismos son viejos, están muertos o si han sido dañados por agentes antimicrobianos. No existen condiciones similares que ocasionen que un organismo gramnegativo parezca ser grampositivo. El procedimiento se finaliza al realizar

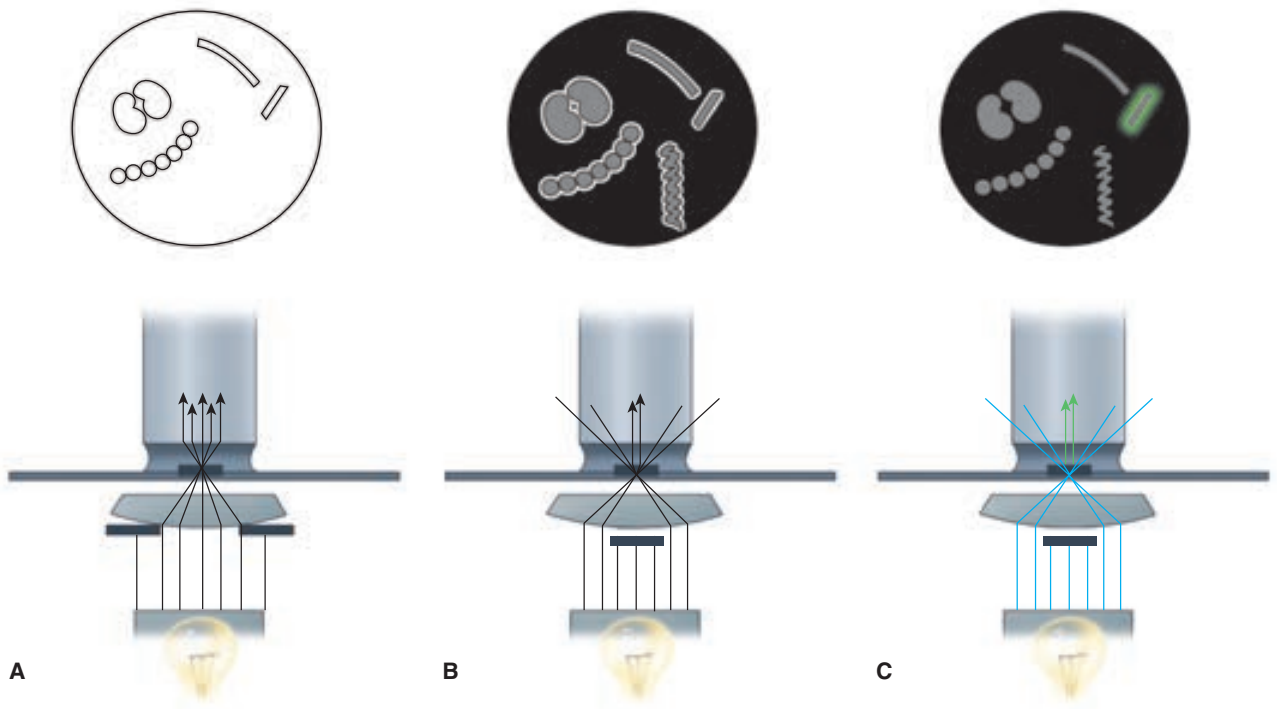


FIGURA 4-2. Microscopia de campo brillante, de campo oscuro y de fluorescencia. A. Alineación adecuada de la iluminación de campo brillante. El propósito es enfocar la luz directamente sobre la preparación para una visualización óptima contra un fondo brillante. **B.** En la iluminación de campo oscuro, se crea un fondo negro mediante el bloqueo de la luz central. Se enfoca la luz periférica de tal suerte que el objetivo sólo la capta cuando se refleja de las superficies de partículas (p. ej., bacterias). El campo microscópico muestra halos brillantes alrededor de algunas bacterias y revela una espiroqueta demasiado delgada como para observarse con la iluminación de campo brillante. **C.** La microscopia de fluorescencia es similar a la de campo oscuro, excepto que la fuente de luz es ultravioleta y los microorganismos se han teñido con compuestos fluorescentes. La luz incidente genera una luz de longitud de onda distinta, que también se observa en forma de halo (coloreado, en la presente ilustración) sólo alrededor del organismo marcado con los compuestos fluorescentes. En el caso del compuesto fluorescente más común, la luz es verde.

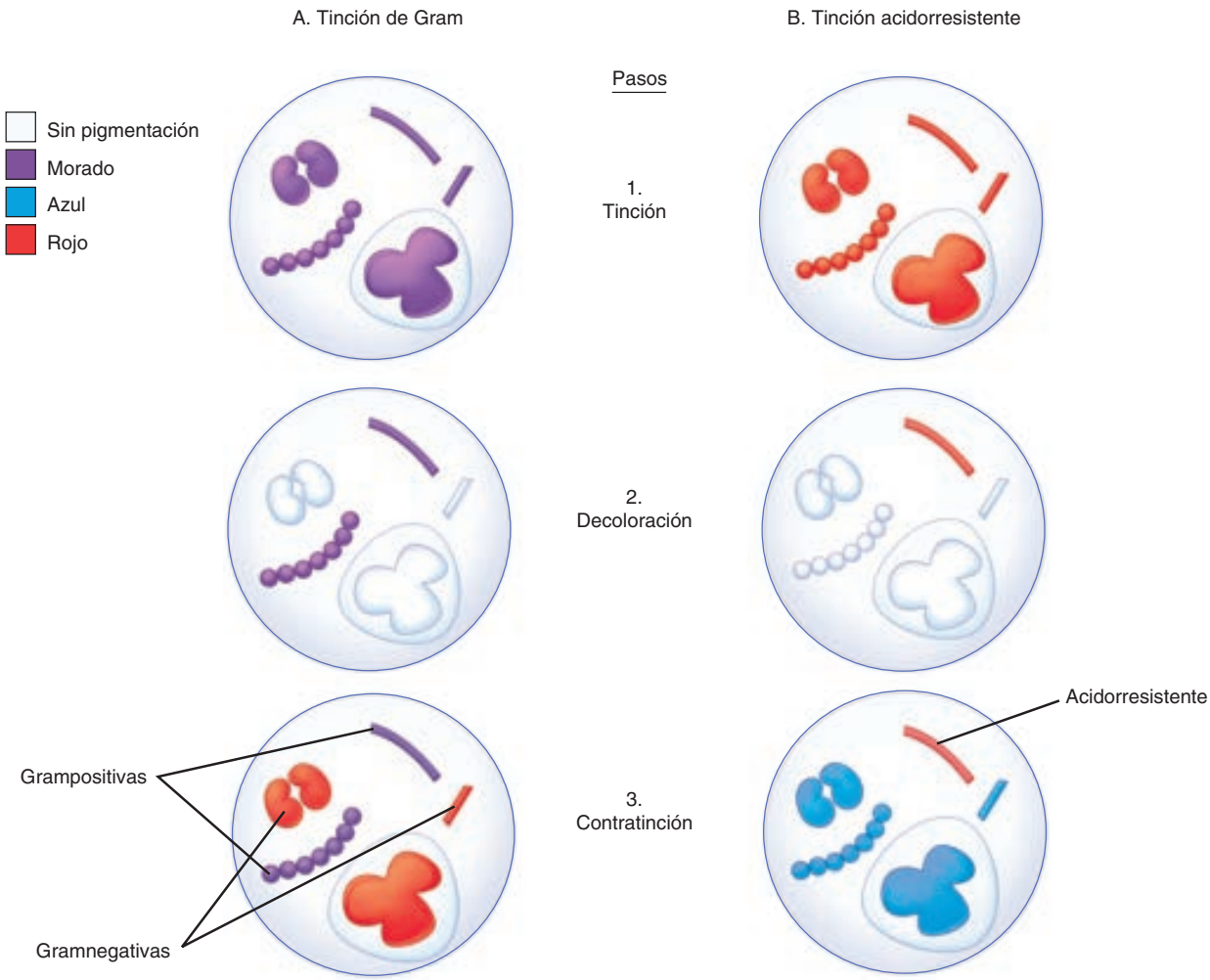


FIGURA 4-3. Tinciones de Gram y acidorresistente. Se muestran cuatro bacterias y un neutrófilo polimorfonuclear a cada etapa. De inicio, todos se tiñen de morado con el cristal violeta y el yodo de la tinción de Gram (A1) y de rojo mediante la fucsina carbol de la tinción acidorresistente (B1). Después de la decoloración, los organismos grampositivos y acidorresistentes retienen la tinción original. Otras permanecen sin teñir (A2, B2). La contratinción de safranina pigmenta las células gramnegativas y hace que el fondo se torne rojo (A3), al tiempo que el azul de metileno deja un fondo azul para contrastar a los bacilos acidorresistentes rojos (B3).

una contratinción con un pigmento rojo, tal como la safranina, que captan las bacterias que han sido decoloradas. Así, las bacterias teñidas de morado son grampositivas, mientras que las teñidas de rojo son gramnegativas. Como se indica en el capítulo 21, la grampositividad o negatividad corresponde a diferencias estructurales importantes en la pared celular.

Las bacterias grampositivas retienen los complejos morados de la tinción de yodo

Las bacterias gramnegativas no retienen los complejos al decolorarlas

En muchas infecciones bacterianas, los agentes etiológicos pueden verse con facilidad en frotis de pus o líquidos con tinción de Gram. Las bacterias moradas o rojas se observan contra un fondo gramnegativo (rojo) de leucocitos, exudado y sedimento (**figuras 4-3A** y **4-4C**). Esta información, en combinación con los hallazgos clínicos, puede guiar el manejo de la infección antes de que estén disponibles los resultados del cultivo. La interpretación de estos últimos requiere de una cantidad considerable de experiencia y conocimientos de las causas probables, de la morfología y reacción Gram y de cualquier organismo que por lo general se encuentre presente bajo condiciones de salud en el sitio de la infección.

Un fondo adecuadamente decolorado debe ser rojo

La reacción Gram junto con la morfología guían las decisiones clínicas

Tinción acidorresistente

La acidorresistencia es una de las propiedades de las micobacterias (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*) y de otros organismos relacionados; por lo general, los organismos acidorresistentes se colorean de manera muy inadecuada con los pigmentos, incluyendo aquellos que se utilizan en la tinción de Gram. Sin embargo, es posible teñirlos mediante la aplicación prolongada de pigmentos más concentrados, de agentes penetrantes o mediante tratamiento con calor. Su característica singular es que, una vez teñidas, las bacterias acido-

resistentes se resisten a la decoloración por medio de las concentraciones de ácidos minerales y de etanol que eliminan esos mismos pigmentos de otras bacterias. Esta combinación de tinción débil inicial y de fuerte retención una vez teñidas, se relaciona con el alto contenido de lípidos de la pared celular micobacteriana. Las coloraciones acidorresistentes se finalizan con una contratinción que ofrezca un fondo contrastante para la observación de las bacterias teñidas (figura 4-3B).

Las bacterias acidorresistentes captan los pigmentos de forma inadecuada

Una vez teñidas, retienen el pigmento con fuerza

En el procedimiento acidorresistente, el portaobjetos se inunda con fucsina carbol (rojo) y se decolora con ácido hidroclórico en alcohol. Cuando se realiza la contratinción con azul de metileno, los organismos acidorresistentes aparecen rojos contra un fondo azul (figura 4-4B). Una variante es la **tinción con fluorocromos**, que utiliza un pigmento fluorescente (auramina o una mezcla auramina-rodamina) seguida de una decoloración con ácido-alcohol. Los organismos acidorresistentes retienen la coloración fluorescente, lo que permite su visualización mediante microscopia de fluorescencia.

Existen múltiples variantes de la tinción acidorresistente

Tinción de hongos y parásitos

Los hongos más pequeños son del tamaño de bacterias grandes y todos los organismos parasitarios son de mayor tamaño. Esto permite su detección en preparaciones simples en fresco que a menudo no requieren de pigmentación. Los hongos en el esputo o en los líquidos corporales se pueden observar mediante la mezcla del espécimen con una solución de hidróxido de potasio (a fin de disolver el sedimento) y su observación con un objetivo de aumento medio. El uso de tinciones simples o fluorescentes con blanco de calcoflúor mejora la sensibilidad de la detección. Otra técnica es mezclar la muestra con tinta china, que delimita las células fúngicas (figura 4-4F). La detección de los quistes y huevos de los parásitos requiere de un procedimiento de concentración si la muestra es de heces, pero una vez realizado, se pueden visualizar con una tinción simple de yodo (**figura 4-5**).

Los hongos y parásitos son visibles con tinciones simples

Microscopia de campo oscuro y de fluorescencia

Algunas bacterias, como *Treponema pallidum*, que causan la sífilis, son demasiado delgadas como para observarse por medio de la iluminación habitual de campo brillante. Es posible verlas por medio de la técnica de campo oscuro. Con este método, un condensador enfoca la luz de forma diagonal sobre el espécimen de tal suerte que sólo la luz que se refleja de la materia particulada como las bacterias alcanza el ocular (figura 4-2B). Los ángulos de incidencia y la luz reflejada son tales que los organismos se ven rodeados de un halo brillante contra un fondo negro. Este tipo de iluminación también se utiliza en otras técnicas microscópicas, en las que se desea un alto contraste luminoso, y para la observación de la fluorescencia. Los componentes fluorescentes, al verse excitados por la luz incidente de una longitud de onda, emiten una luz de una longitud de onda mayor y, por ende, de un color distinto. Cuando el compuesto fluorescente se conjuga con un anticuerpo como sonda de detección de un antígeno específico, la técnica se denomina **inmunofluorescencia** o microscopia de anticuerpos fluorescentes (**figura 4-6**). La apariencia es la misma que en la microscopia de campo oscuro, excepto que el halo es el color emitido por el compuesto fluorescente (figuras 4-2C y 4-6C, D). Para mayor seguridad, la mayoría de los sistemas modernos de microscopia de fluorescencia dirigen la luz incidente a través del objetivo desde arriba (epifluorescencia).

El campo oscuro crea un halo alrededor de organismos demasiado delgados para verse por medio de un campo brillante

Las tinciones fluorescentes convierten la microscopia de campo oscuro en microscopia de fluorescencia

■ Microscopia electrónica

La microscopia electrónica muestra las estructuras mediante la transmisión de un haz de electrones y tiene entre 10 y 1 000 veces el poder de resolución de los métodos de microscopia óptica. Por razones prácticas, su aplicación diagnóstica se limita a la virología, donde, a causa de la resolución posible a aumentos elevados, ofrece resultados que no se pueden obtener por ningún otro método. El uso de técnicas de tinción negativa y el análisis directo de líquidos y tejidos de los sitios del cuerpo afectados permiten la visualización de partículas virales. En algunos casos, el microscopio electrónico ha sido el medio principal para el descubrimiento de virus que no crecen en los sistemas de cultivo celular habituales.

Los virus sólo son visibles mediante la microscopia electrónica

CULTIVOS

La propagación e identificación del agente infectante *in vitro* suele ser el medio más sensible y específico de diagnóstico y, por ende, es el método más comúnmente utilizado. En teoría, la presencia de un solo organismo vivo en la muestra puede arrojar un resultado positivo. La mayoría de las bacterias y hongos pueden cultivarse en una variedad de medios artificiales, pero los microorganismos intracelulares estrictos (p. ej., *Chlamydia*, *Rickettsia* y virus) sólo pueden aislarse en cultivos de células eucariotas vivas. Es posible cultivar algunos parásitos, pero esto se lleva a cabo sólo en laboratorios altamente especializados.

■ Aislamiento e identificación de bacterias y hongos

Casi todas las bacterias de importancia médica se pueden desarrollar fuera del hospedador en medios de cultivo artificiales. Una sola bacteria colocada en las condiciones de cultivo apropiadas se multiplicará en cantidades suficientes para que se perciban a simple vista. Los medios bacteriológicos son recetas similares a sopas preparadas a partir de digeridos de proteínas animales o vegetales suplementados con nutrientes tales como glucosa, extracto de levadura, suero o sangre para satisfacer los requisitos metabólicos del organismo. Su composición química es compleja y su éxito depende de que cumplan con los requisitos nutricionales de la mayoría de los seres vivos heterótrofos. Los mismos enfoques y algunos de los mismos medios de cultivo que se utilizan para las bacterias también se usan en el caso de los hongos.

Las bacterias crecen en medios similares a sopas

La propagación en medios preparados en estado líquido (caldos) es evidente cuando el número de bacterias es suficiente para producir turbidez o aglutinaciones macroscópicas. La turbidez es el resultado de la cantidad de luz que se refleja de las bacterias; dependiendo del tamaño del organismo, se requiere de más de 10^6 bacterias por

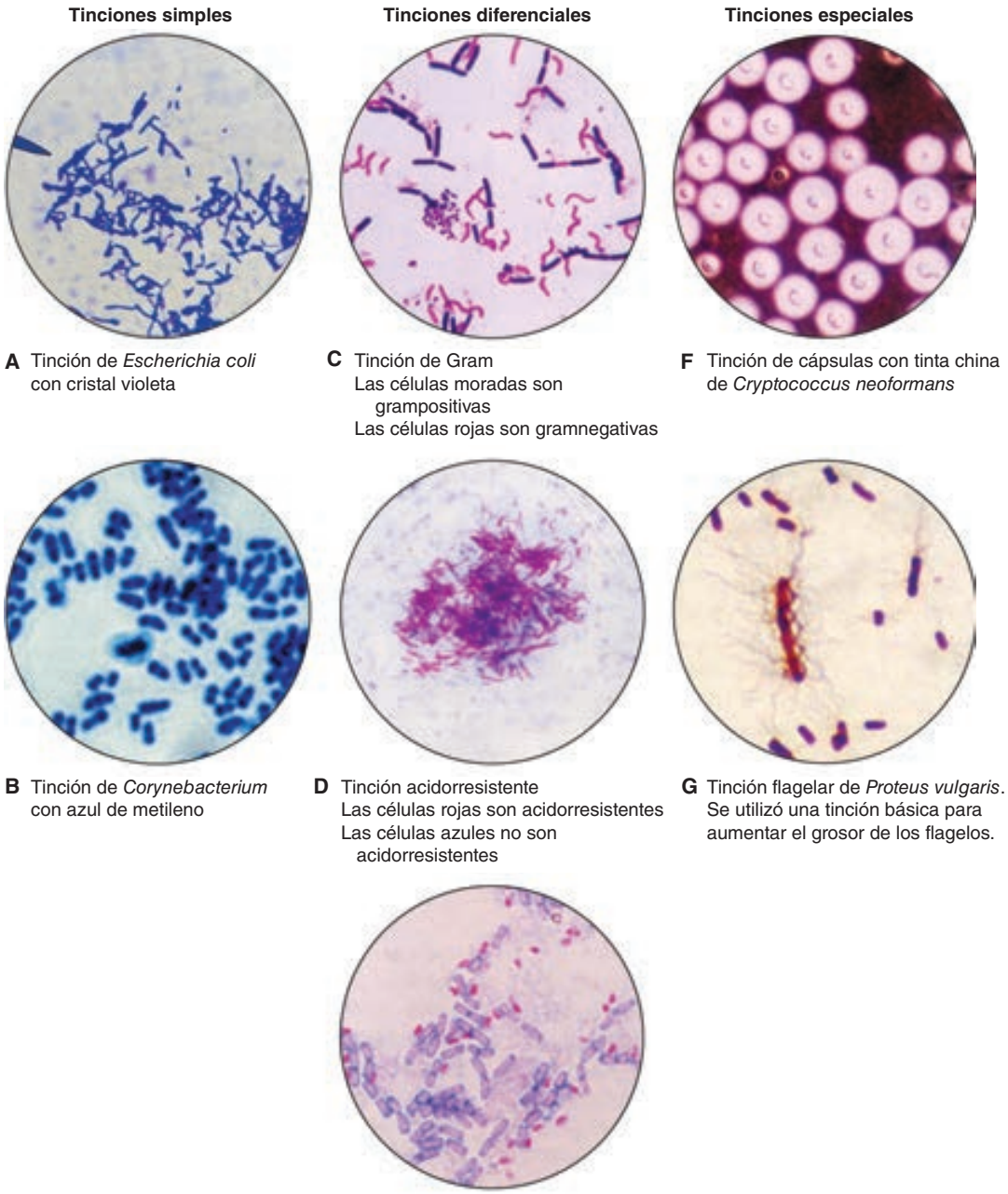

Tinciones simples
Tinciones diferenciales
Tinciones especiales
A Tinción de *Escherichia coli* con cristal violeta
C Tinción de Gram
Las células moradas son grampositivas
Las células rojas son gramnegativas
F Tinción de cápsulas con tinta china de *Cryptococcus neoformans*
B Tinción de *Corynebacterium* con azul de metileno
D Tinción acidorresistente
Las células rojas son acidorresistentes
Las células azules no son acidorresistentes
G Tinción flagelar de *Proteus vulgaris*. Se utilizó una tinción básica para aumentar el grosor de los flagelos.
E Tinción de endosporas donde se muestran las endosporas (rojas) y las células vegetativas (azules)

FIGURA 4-4. Tipos de tinciones microbiológicas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

mililitro de caldo. La adición de un agente gelificante a un caldo de cultivo permite su preparación en sólido en forma de placas en cajas de Petri. El agente gelificante universal para la bacteriología diagnóstica es el **agar-agar**, un polisacárido que se extrae de algas marinas. El agar-agar es conveniente en cuanto a que se licua a cerca de 95 °C, pero no retorna a un estado de gel sólido hasta que se enfría a menos de 50 °C. Esto permite añadir al cultivo sustancias lábiles al calor, tales como sangre, antes de que gelifique. A las temperaturas que se utilizan en el laboratorio diagnóstico (37 °C o menos) el agar-agar existe como un gel nutritivo liso y sólido. Este medio, normalmente denominado "agar", puede calificarse con la descripción de cualquier suplemento que contenga (p. ej., agar sangre).

Los grandes números de bacterias en un caldo de cultivo producen turbidez

El agar es un agente gelificante conveniente para cultivos sólidos

Una útil característica de las placas de agar es que las bacterias pueden separarse al extender una pequeña muestra del espécimen

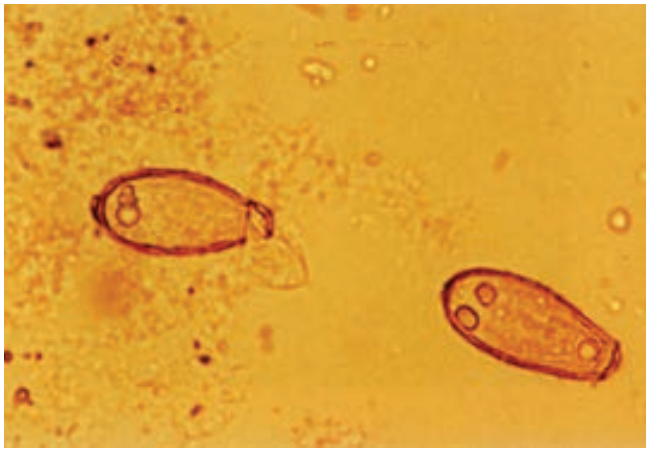


FIGURA 4-5. Huevos de parásito teñidos con yodo. Hay dos huevos de la duela intestinal *Clonorchis sinensis* presentes en esta muestra de heces. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

sobre su superficie. Las células bacterianas bien separadas de las demás crecen en colonias aisladas que a menudo alcanzan los 2 a 3 mm de diámetro después de incubarse durante la noche. Esto permite aislar las bacterias en un cultivo puro porque se asume que la colonia ha surgido a partir de un solo organismo (**figura 4-7**). Las colonias varían enormemente en cuanto a su tamaño, forma, textura, color y otras características denominadas **morfología colonial**. Las colonias de diferentes especies o géneros a menudo difieren en forma sustancial, mientras que aquellas derivadas de la misma cepa suelen ser consistentes. Las diferencias en morfología colonial son de gran utilidad para separar a las bacterias dentro de una mezcla y para obtener pistas en cuanto a su identidad. En la **figura 4-8** se muestran algunos ejemplos de morfología colonial.

Es posible separar a las bacterias en colonias aisladas en placas de agar

Las colonias pueden tener características consistentes y distintivas

También se están utilizando nuevos métodos que no dependen de los cambios visuales en el medio de cultivo o en la formación de colonias para detectar la propagación bacteriana en un cultivo. Estas técnicas incluyen los cambios ópticos, químicos y eléctricos que se

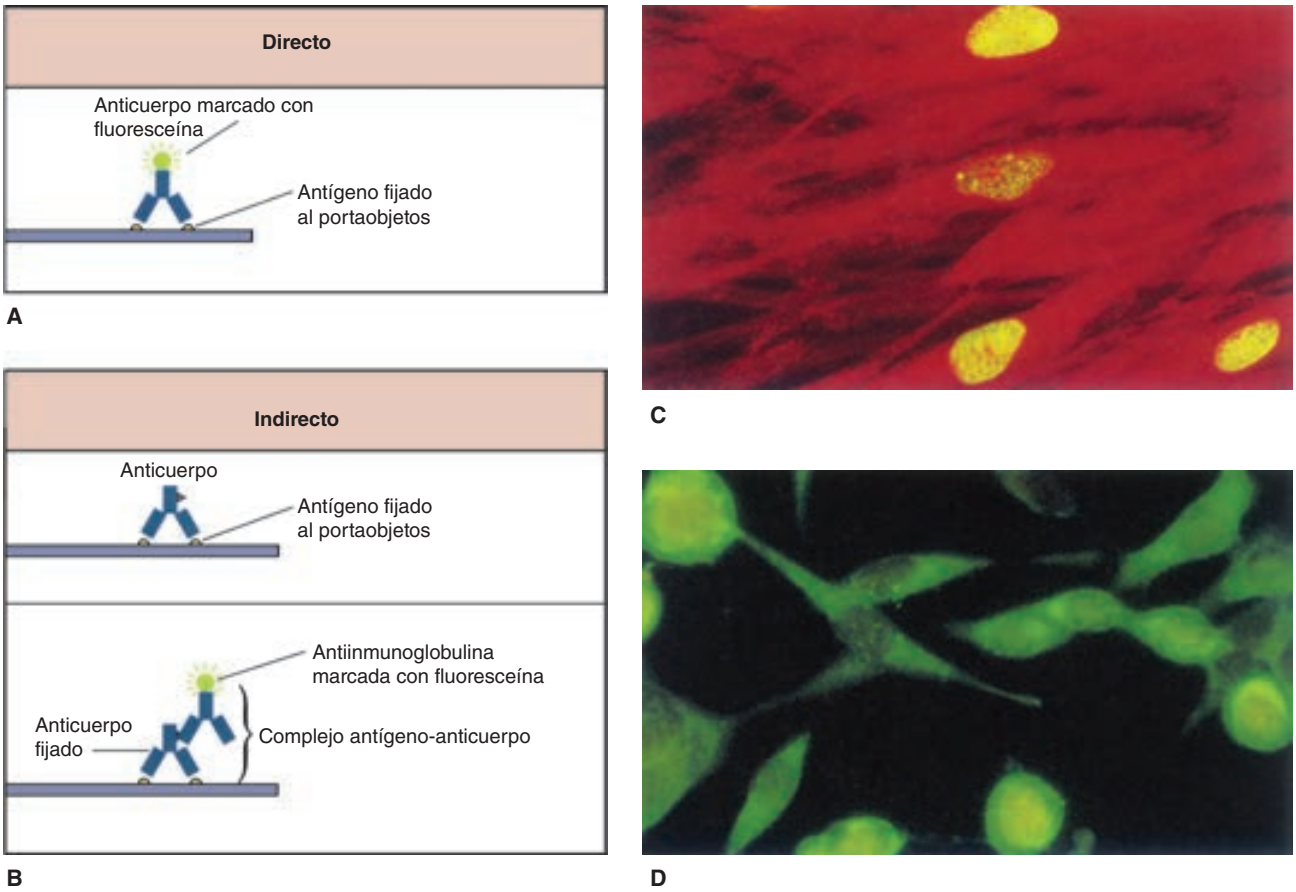


FIGURA 4-6. Inmunofluorescencia directa e indirecta. A. En el examen de anticuerpos fluorescentes directos (DFA), el espécimen que contiene el antígeno se fija a un portaobjetos. Entonces se añaden anticuerpos con marcaje fluorescente que reconocen al antígeno y la muestra se examina con un microscopio de fluorescencia buscando la luminosidad verde-amarilla. **B.** La técnica de anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA) detecta al antígeno en el portaobjetos cuando reacciona con un anticuerpo no etiquetado que se dirige en su contra. Se detecta el complejo antígeno-anticuerpo original con un segundo anticuerpo etiquetado que reconoce a cualquier anticuerpo. **C.** Tres núcleos infectados en un cultivo de tejidos positivo para citomegalovirus. **D.** Varias células infectadas en un cultivo de tejidos positivo para herpes simple. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

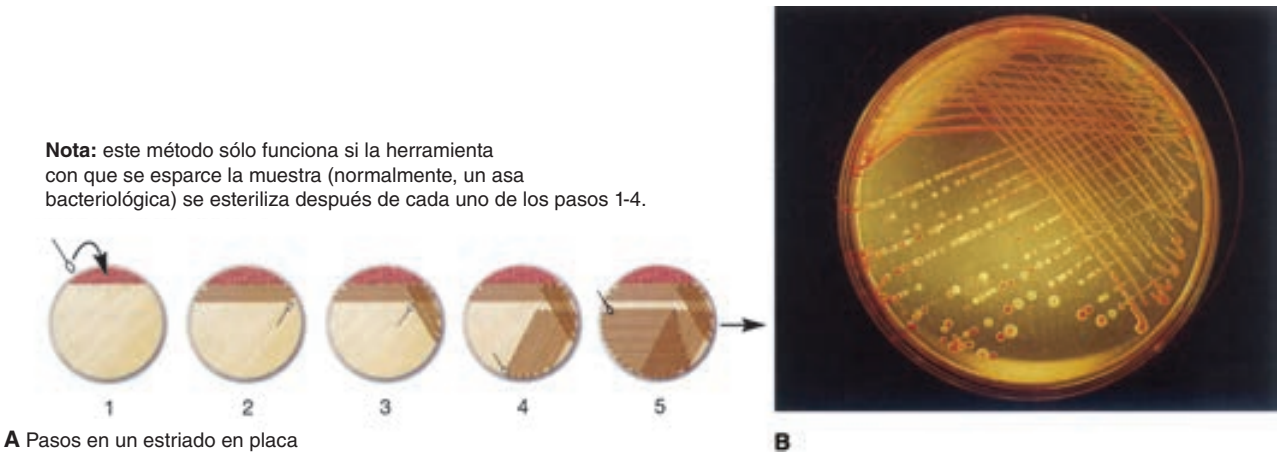

Nota: este método sólo funciona si la herramienta con que se esparce la muestra (normalmente, un asa bacteriológica) se esteriliza después de cada uno de los pasos 1-4.
1
2
3
4
5
A Pasos en un estriado en placa
B

FIGURA 4-7. Estriado en placa. En esencia, el estriado en placa es un procedimiento de dilución. **A.** (1) Se coloca la muestra en la placa con un hisopo, asa o pipeta y se extiende de manera uniforme sobre cerca de una cuarta parte de la superficie de la placa con un asa bacteriológica (o asa de siembra) esterilizada (2-5). El asa se flamea para eliminar bacterias residuales y se realiza una serie de estriados sobrepuestos, flameando el asa entre cada uno. **B.** Después de incubarse durante la noche, se puede observar un crecimiento intenso en las áreas primarias, seguido de colonias aisladas. Más de un organismo se encuentra presente ya que se pueden observar colonias rojas y de color claro. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

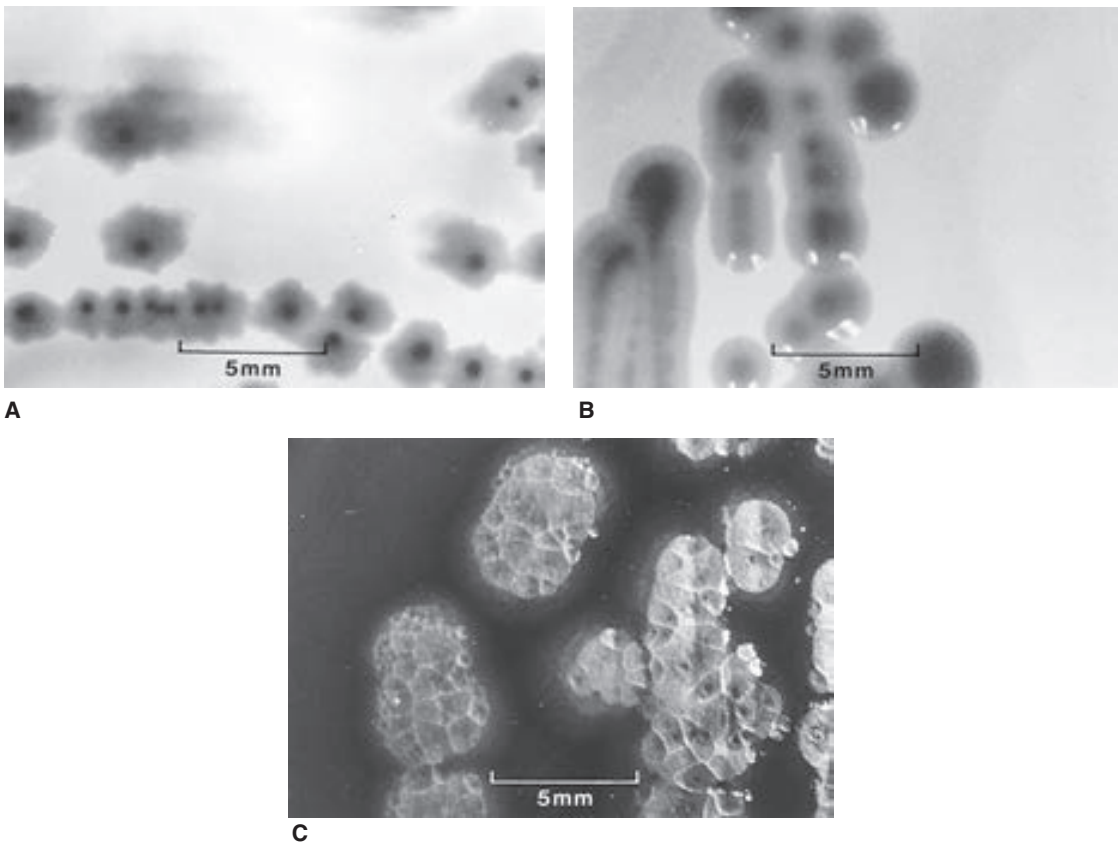


FIGURA 4-8. Morfología colonial bacteriana. Las colonias formadas en placas de agar por tres bacilos gramnegativos distintos se muestran a una misma magnificación. Cada uno es típico de su especie, pero es común que se presenten variaciones. **A.** Las colonias de *Escherichia coli* son planas con una orilla ondulada irregular. **B.** Colonias de *Klebsiella pneumoniae* con una orilla completa pareja y una superficie levantada y brillante. **C.** Colonias de *Pseudomonas aeruginosa* con una superficie irregular reflejante que sugiere metal martillado.

producen en el medio a causa del número creciente de células bacterianas o de sus productos metabólicos. Muchos de estos métodos son más sensibles que las técnicas clásicas y, por ende, pueden detectar la propagación horas o, incluso, días antes que los métodos tradicionales. Algunos también se han rediseñado en cuanto a instrumentación y automatización; por ejemplo, un sistema totalmente automatizado que detecta el metabolismo bacteriano por fluorometría puede llevar a cabo una identificación bacteriana y una prueba de susceptibilidad antimicrobiana en dos a cuatro horas.

El crecimiento se puede detectar por medio de métodos ópticos, químicos y eléctricos

Medios de cultivo

A lo largo de los últimos 100 años, los microbiólogos han desarrollado incontables medios auxiliares para el aislamiento e identificación de bacterias y hongos de importancia médica. Sólo unos cuantos han llegado a utilizarse en forma rutinaria en los laboratorios clínicos; se pueden clasificar como medios nutritivos, selectivos o indicadores.

Medios nutritivos. El componente nutritivo de un medio está diseñado para satisfacer los requisitos de crecimiento del organismo a fin de permitir su aislamiento y propagación. Para propósitos médicos, el medio ideal permitiría el crecimiento rápido de todos los agentes. No existe tal medio; sin embargo, existen varios que son suficientes para la propagación adecuada de la mayoría de las bacterias y hongos de importancia médica. Estos medios se preparan con los productos digeridos enzimáticos o ácidos de productos animales o vegetales tales como músculos, leche o soya. El digerido reduce la proteína original a una mezcla de polipéptidos y aminoácidos que también incluye metales traza, coenzimas y diversos factores de crecimiento indefinidos; por ejemplo, un caldo común contiene un digerido pancreático de caseína (proteína láctea) y un digerido papaico de harina de soya. A esta base nutritiva se le pueden añadir sales, vitaminas o líquidos corporales como suero a fin de proporcionarles a los patógenos las condiciones necesarias para su desarrollo óptimo.

Los medios se preparan a partir de productos animales o vegetales

Medios selectivos. Los medios selectivos se utilizan cuando se buscan organismos patogénicos específicos en sitios con una flora normal extensa (p. ej., *N. gonorrhoeae* en muestras provenientes del cuello uterino o del recto). En estos casos, las demás bacterias pueden desarrollarse más que la especie etiológica sospechada en un medio nutritivo sencillo, ya sea porque el patógeno crece más lentamente o porque se presenta en cantidades mucho más pequeñas. Por lo general, los medios selectivos contienen pigmentos, otros aditivos químicos o antimicrobianos en concentraciones diseñadas para inhibir la flora contaminante pero no el patógeno sospechado.

Los organismos indeseados se inhiben con químicos o antimicrobianos

Medios indicadores. Los medios indicadores contienen sustancias diseñadas para mostrar las características bioquímicas o únicas de otro tipo de patógenos o grupos de organismos. A menudo se utiliza la adición de uno o más carbohidratos y un **indicador de pH** al medio. Un cambio de color en la colonia indica la presencia de productos ácidos y, por ende, de fermentación u oxidación del carbohidrato por parte del organismo. Añadir eritrocitos a las placas permite que se utilice la **hemólisis** que producen algunos organismos como característica de diferenciación. En la práctica, es muy frecuente que se combinen las propiedades nutritivas, selectivas e indicadoras a diversos grados dentro de un mismo medio. Es posible incluir un sistema indicador dentro de un medio altamente nutritivo y también hacerlo selectivo al añadir los antimicrobianos adecuados. Algunos ejemplos de los medios de cultivo que por lo común se utilizan en la microbiología diagnóstica se listan en el **apéndice 4-1** y se ofrecen más detalles de su composición y aplicación en el **apéndice 4-2**.

Las propiedades metabólicas de las bacterias se exhiben mediante sistemas de sustrato e indicación

Condiciones atmosféricas

Aeróbicas. Una vez inoculados, los cultivos de la mayoría de las bacterias anaerobias se colocan en una incubadora con una temperatura constante entre 35 y 37 °C. En ocasiones, se utilizan temperaturas ligeramente mayores o menores para favorecer un cierto organismo o grupo de organismos en forma selectiva. La mayoría de las bacterias que no son anaerobias obligadas crecen en el aire; sin embargo, algunas requieren de CO_2 y el mismo compuesto potencia el crecimiento de otras. Las incubadoras que mantienen una concentración de 2 a 5% de CO_2 en el aire se utilizan con frecuencia para el aislamiento primario porque este nivel no es dañino para ningún tipo de bacteria y mejora el aislamiento de algunas. Un método más sencillo es el frasco con vela, en el que se deja que una vela prendida se queme hasta consumirse en un frasco sellado que contiene las placas. Este método añade 1 a 2% de CO_2 a la atmósfera.

La temperatura y atmósfera de incubación varían según el organismo

Anaeróbicas. Las bacterias estrictamente anaerobias no crecen bajo las condiciones antes descritas y muchas mueren al verse expuestas al oxígeno atmosférico o a altos potenciales de oxidorreducción. La mayoría de los anaerobios de importancia médica crecen en las profundidades de medios líquidos o semisólidos que contienen cualquier variedad de **agentes reductores**, tales como cisteína, tioglucolato, ácido ascórbico o, incluso, limaduras de hierro. Es posible lograr un ambiente anaeróbico para la incubación de las placas al reemplazar el aire con una mezcla de gases que contenga hidrógeno, CO_2 y nitrógeno y permitiendo que el hidrógeno reaccione con el oxígeno residual en un catalizador para que forme agua. Un sistema comercial conveniente logra esto en forma química en un paquete al que se le añade agua antes de sellar el frasco. Las muestras que se sospeche contienen números significativos de anaerobios deben procesarse bajo condiciones diseñadas para minimizar la exposición al oxígeno atmosférico en toda etapa.

Los anaerobios requieren de condiciones de reducción y protección del oxígeno

Sistemas de microbiología clínica

Se requieren sistemas de rutina en el laboratorio para procesar muestras provenientes de diversos sitios porque no existe un solo medio o atmósfera que sea ideal para todas las bacterias. Las combinaciones de caldos y placas sólidas, así como de incubación aeróbica, en CO_2 y anaeróbica, deben ajustarse según los organismos esperados para cualquier localización o circunstancia clínica particular. En el **cuadro 4-1** se muestran ejemplos de este tipo de rutinas. En general, no resulta práctico incluir medios especializados para el aislamiento de organismos inusuales como *Corynebacterium diphtheriae*. Para la detección de éstos y otros organismos poco comunes, es necesario que el médico informe al laboratorio pun-

CUADRO 4-1 Uso rutinario del frotis de Gram y de sistemas de aislamiento para especímenes clínicos seleccionados[a]

	MUESTRA							
MEDIO (INCUBACIÓN)	SANGRE	LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	HERIDA, PUS	GENITAL, CUELLO UTERINO	GARGANTA	ESPUTO	ORINA	HECES
Frotis de Gram		×	×	×		×	×	
Caldo de digerido de caseína-soya (CO_2)	×	×	×					
Caldo de selenita F (aire)								×
Agar sangre (CO_2)		×	×	×		×	×	
Agar sangre (anaeróbico)			×		×[b]			
Agar MacConkey (aire)			×	×		×	×	×
Agar chocolate (CO_2)		×	×	×		×		
Agar Martin-Lewis (CO_2)				×				
Agar Hektoen (aire)								×
Agar *Campylobacter* (CO_2, 42 °C)[c]								×

[a] La sensibilidad adicional de un caldo nutritivo se utiliza únicamente cuando hay poca probabilidad de contaminación por flora normal. El medio y los sistemas de asilamiento precisos pueden variar entre laboratorios.
[b] Se utiliza una incubación anaeróbica para aumentar la hemólisis de los estreptococos β-hemolíticos.
[c] Incubación en una atmósfera con reducción de oxígeno.

tualmente en cuanto a la posibilidad de su presencia. Entonces, se pueden incluir medios y procedimientos especiales.

Los sistemas de rutina están diseñados para detectar los organismos más comunes

Identificación

Una vez que se detecta crecimiento en cualquier medio, empieza el proceso de identificación. La identificación implica métodos para la obtención de cultivos puros de colonias individuales, seguidos de pruebas diseñadas para la caracterización e identificación del aislado. Los análisis y sus secuencias precisas varían según los distintos grupos de organismos, y el nivel taxonómico (género, especie, subespecie y demás) de identificación que se necesita varía de acuerdo con la utilidad médica de la información. En algunos casos, sólo se necesita una descripción general o la exclusión de ciertos organismos específicos. Por ejemplo, un informe de "flora oral mixta" en una muestra de esputo o "ausencia de *N. gonorrhoeae*" en una muestra cervical puede ofrecer toda la información que se necesita.

El nivel de identificación se relaciona con su pertinencia médica

Características que se utilizan para la clasificación de bacterias y hongos

Características culturales. Las características culturales incluyen la demostración de propiedades tales como los requisitos nutricionales únicos, producción de pigmento y capacidad de crecer en presencia de ciertas sustancias (cloruro de sodio, bilis) o en ciertos medios (agar MacConkey, nutritivo). También se utiliza un análisis de la capacidad de desarrollo a ciertas temperaturas o de ocasionar hemólisis en placas de agar sangre. En el caso de los hongos, la proliferación como colonia de levaduras o moho es el separador primario; en el caso de los mohos, la morfología de las estructuras del moho (hifas, conidios, etc.) es el medio principal de identificación.

El crecimiento bajo condiciones diversas tiene un valor diferencial

Características bioquímicas. La capacidad de atacar diversos sustratos o de fabricar productos metabólicos particulares tiene una amplia aplicación para la identificación de bacterias y levaduras. Las propiedades más comunes que se analizan se listan en el **apéndice 4-3**. Las pruebas bioquímicas y de cultivo para la identificación bacteriana se analizan por referencia a cuadros que muestran los patrones de reacción característicos de especies individuales. De hecho, los avances en el análisis computarizado se han aplicado en la actualidad a la identificación de muchos grupos bacterianos y fúngicos. Estos sistemas utilizan los mismos principios bioquímicos junto con bases de datos computarizadas a fin de determinar la identificación más probable a partir de los patrones de prueba observados.

Las reacciones bioquímicas analizadas mediante tablas y computadoras proporcionan una probable identificación

Producción de toxinas y patogenicidad. Rara vez se necesita evidencia directa de virulencia en animales de laboratorio para la confirmación de un diagnóstico clínico. En algunas enfermedades ocasionadas por la producción de una toxina específica, es posible detectar a la misma *in vitro* a través de cultivos celulares o de métodos inmunológicos. La neutralización del efecto tóxico por medio de una antitoxina específica suele ser el enfoque habitual para la identificación de la toxina.

La detección de una toxina específica puede definir la enfermedad

Estructura antigénica. Los virus, bacterias, hongos y parásitos poseen muchos antígenos, como polisacáridos capsulares, proteínas superficiales y componentes de la pared celular. La serología implica el uso de anticuerpos de especificidad conocida para detectar a los antígenos presentes en organismos enteros o libres en extractos (antígenos solubles). El método que se utiliza para demostrar las reacciones antígeno-anticuerpo se discute más adelante en una sección posterior. ::: antígeno, pág. 24; anticuerpo, pág. 30.

Estructuras antigénicas del organismo demostradas con antisueros

Estructura genómica. El parentesco entre secuencias de ácidos nucleicos según se determina por homología y por comparaciones directas entre secuencias se ha convertido en un determinante primario de las decisiones taxonómicas. Se discuten más adelante en la sección relativa a los métodos con ácidos nucleicos.

Aislamiento e identificación de virus

Cultivos de células y órganos

Los cultivos de células vivas que pueden sustentar su replicación son los medios principales para el aislamiento de virus patogénicos. Las células se derivan de una fuente de tejidos mediante la proliferación celular a partir de un fragmento de tejido (explante) o por la dispersión de agentes proteolíticos tales como la tripsina. Se les permite crecer en un medio nutritivo sobre una superficie de vidrio o plástico hasta que se obtiene una capa confluente de una célula de espesor (monocapa). En algunas circunstancias, se realiza un cultivo *in vitro* de un fragmento de tejido con una función especializada (p. ej., tráquea fetal con células epiteliales ciliadas) que se utiliza para la detección viral. Este procedimiento se conoce como cultivo de órganos.

Se utilizan cultivos celulares derivados de tejidos humanos o animales para aislar los virus

En la virología diagnóstica se utilizan tres tipos básicos de monocapas de cultivos celulares. El **cultivo celular primario**, en el que todas las células tienen un conteo cromosómico normal (diploide), se deriva del crecimiento inicial de células de una fuente de tejido. Una segunda dispersión y propagación producen el **cultivo celular secundario**, que por lo normal retiene características similares a aquellas del cultivo primario (cuenta cromosómica diploide y susceptibilidad a virus). Las células renales embrionarias de monos y humanos son ejemplos de cultivos celulares primarios y secundarios de uso común.

Se utiliza el riñón de mono en los cultivos primarios y secundarios

Las dispersiones y cultivos posteriores de los cultivos celulares secundarios por lo general conducen a uno de dos resultados: las células mueren con el tiempo o pasan por una transformación espontánea en la que cambian las características del desarrollo, varía la cuenta cromosómica (haploide o heteroploide) y difiere la susceptibilidad a la infección vírica en contraste con el cultivo original. Estos cultivos celulares tienen características de "inmortalidad"; es decir, pueden volver a dispersarse y cultivarse en diversas ocasiones (pases seriados de cultivos celulares). También pueden obtenerse a partir de células de tejido canceroso o producirse mediante exposición a agentes mutagénicos *in vitro*. Tales cultivos se conocen comúnmente como **líneas celulares**. Una línea celular de uso diagnóstico común es la *Hep-2*, derivada de un carcinoma epitelial humano. Un tercer tipo de cultivo a menudo se denomina **cepa celular**. Este cultivo consiste en células diploides, a menudo fibroblásticas, que pueden volver a dispersarse y cultivarse un número finito de veces; por lo general pueden hacerse 30 a 40 pases del cultivo celular antes de que la cepa se agote o presente transformaciones espontáneas. Los fibroblastos embrionarios de amígdalas y pulmones son cepas celulares comunes de uso diagnóstico rutinario.

Los cultivos primarios se agotan o se transforman

Las cepas celulares vuelven a propagarse un número limitado de veces

Las células provenientes de tejidos cancerígenos pueden crecer de forma continua

Detección del desarrollo viral

El desarrollo viral en cultivos celulares susceptibles se puede detectar de diversas maneras. El efecto más común se observa en el caso de virus líticos o citopáticos; a medida que se replican dentro de las células, producen alteraciones en la morfología celular (o muerte celular), que se puede observar en forma directa por microscopia óptica a aumentos bajos (30× o 100×). Este **efecto citopático (ECP)** varía con diferentes virus en cultivos celulares distintos. Por ejemplo, es frecuente que los enterovirus produzcan células redondeadas, pleomorfismo y posterior muerte celular en diversos sistemas de cultivo, mientras que el sarampión y los virus respiratorios sincitiales ocasionan la fusión celular para producir células gigantes multinucleares (sincitios). La apariencia microscópica de algunos cultivos celulares normales y el ECP que distintos virus producen en los mismos se ilustran en la **figura 4-9**.

El ECP viral se debe a cambios morfológicos o muerte celular

El ECP es característico para algunos virus

Otros virus se pueden detectar en un cultivo celular a causa de su capacidad para producir **hemaglutininas**. Es posible que estas hemaglutininas se encuentren en las membranas de las células infectadas, así como en el medio de cultivo, como resultado de la liberación de viriones hemaglutinantes provenientes de estas células. La adición de hematíes al cultivo celular infectado ocasiona su adherencia a las superficies celulares, fenómeno conocido como **hemadsorción**. Otro método de detección viral en cultivos celulares es la **interferencia**. En esta situación, el virus que está infectando al cultivo celular susceptible no produce un ECP ni hemaglutinina, pero se puede detectar al "desafiar" al cultivo celular con un virus distinto que normalmente produce un ECP característico. El segundo virus, o virus de desafío, no infecta al cultivo celular a causa de la interferencia producida por el primer virus, que entonces se detecta. Es evidente que este método resulta engorroso, pero se ha aplicado para detectar el virus de la rubéola en ciertos cultivos celulares.

La hemadsorción o la interferencia distinguen a las células que posiblemente no exhiban un ECP

En el caso de algunos agentes, como el virus de Epstein-Barr (VEB) o el virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), pueden aplicarse enfoques aún más novedosos. Tanto el VEB como el VIH pueden replicarse *in vitro* en cultivos de suspensión de linfocitos humanos normales como los que se obtienen a partir de sangre del cordón umbilical de neonatos. Su presencia puede determinarse de varias maneras; por ejemplo, los linfocitos B infectados con VEB y los linfocitos T infectados por VIH expresan antígenos específicos para el virus y DNA o RNA viral, que se puede detectar por medio de sondas inmunológicas o genómicas. Además, la transcriptasa inversa del VIH se puede detectar en un cultivo celular por medio de métodos de prueba específicos. Las sondas inmunológicas y de ácidos nucleicos (véase más adelante) también se pueden utilizar para detectar virus en muestras clínicas o en situaciones en las que sólo se ha obtenido una replicación viral incompleta o no infecciosa *in vivo* o *in vitro*. Un ejemplo de ellas es el uso de la hibridación *in situ*, donde se utilizan sondas específicas etiquetadas de ácidos nucleicos para detectar y localizar los genomas del papilomavirus en tejidos en los que no se pueden detectar ni el virus infeccioso ni sus antígenos.

Los antígenos del VEB y del VIH se expresan en los linfocitos

Las sondas inmunológicas o genómicas detectan virus incompletos

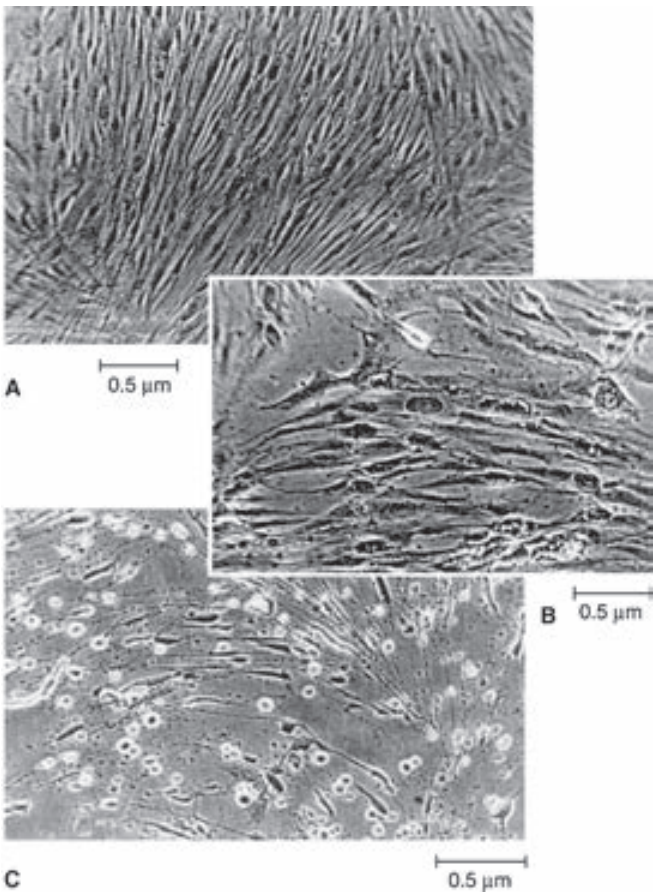


FIGURA 4-9. Efecto citopático viral (ECP). A. Monocapa de células fibroblásticas diploides humanas normales. **B.** ECP producido por infección con adenovirus. **C.** ECP ocasionado por infección del virus del herpes simple. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Métodos de aislamiento in vivo

En ocasiones, también resulta necesario utilizar métodos de aislamiento *in vivo*. Aún se sigue utilizando el huevo embrionado de gallina para el aislamiento y propagación iniciales del virus de la influenza A. El material que contiene el virus se inocula en la membrana adecuada del huevo y éste se incuba para permitir la replicación y reconocimiento virales. En la actualidad, la inoculación animal se utiliza sólo de manera ocasional para la detección de algunos virus. El hospedador animal habitual para el aislamiento viral es el ratón; los ratones lactantes son especialmente susceptibles a muchos virus en sus primeras 48 horas de vida. La evidencia de replicación viral se basa en el desarrollo de la enfermedad, que se manifiesta por signos tales como parálisis, convulsiones, disminución en la cantidad de alimentos ingeridos, o muerte. La naturaleza del virus infectante se puede elucidar aún más por el análisis histológico e inmunofluorescente de los tejidos o mediante la detección de respuestas específicas de los anticuerpos. Muchos arbovirus, así como el virus de la rabia, se pueden detectar a través de este sistema.

Se utilizan huevos embrionados y animales para el aislamiento de algunos virus

El aislamiento viral de un caso sospechado implica una variedad de pasos. Primero, se toman en cuenta los virus que se cree son los que más probablemente estén implicados en la enfermedad y se toman las muestras apropiadas. A menudo, en el caso de muestras de material respiratorio o fecal, se requiere de centrifugado o filtración, además de la adición de antimicrobianos, a fin de eliminar la materia orgánica, sedimentos celulares, bacterias y hongos que pudieran interferir con el aislamiento viral. A continuación, se inoculan los especímenes en los sistemas apropiados de cultivo celular. El tiempo entre la inoculación y la detección inicial de los efectos virales es variable; sin embargo, en el caso de la mayoría de los virus, los cultivos positivos suelen ser evidentes en un lapso no mayor a los cinco días después de la recolección. Por medio de los métodos apropiados de recolección y la aplicación de las herramientas diagnósticas que se discuten adelante, muchas infecciones pueden detectarse incluso a las pocas horas. Por otra parte, hay algunos virus que requieren cultivarse durante un mes o más antes de poder detectarse.

Se requiere de la preparación de la muestra

El tiempo de detección varía de días a semanas

Identificación viral

Después de aislarse, por lo general, un virus puede identificarse de manera tentativa a nivel familia o género a través de sus características culturales (p. ej., el tipo de ECP producido). Es posible que la confirmación e identificación adicional requieran de una potenciación del crecimiento viral a fin de producir cantidades suficientes para su análisis. Este resultado puede lograrse mediante la inoculación del aislado original en un sistema fresco de cultivo (pase viral) a fin de amplificar la replicación del virus, así como para mejorar su adaptación al desarrollo dentro del sistema *in vitro*.

La naturaleza del ECP y de los cultivos celulares afectados puede sugerir el virus

Neutralización y detección serológica. De las diversas maneras para identificar al aislado, la más común es neutralizar su infectividad mediante su mezcla con un anticuerpo específico para virus conocidos antes de su inoculación en un cultivo. Así, la inhibición de los efectos virales esperados en el cultivo celular, como el ECP o la hemaglutinación, es evidencia de la presencia de ese virus. Como en el caso de la bacteriología, la demostración de antígenos virales específicos es una forma útil para la identificación de diversos agentes. La inmunofluorescencia y el inmunoensayo enzimático (IEE) son los métodos más comunes.

La neutralización de los efectos biológicos mediante antisueros específicos confirma la identificación

Citología e histología. En algunos casos, los virus producen cambios citológicos específicos en los tejidos del hospedador infectado, lo que auxilia al diagnóstico. Ejemplos incluyen las inclusiones intranucleares específicas que se observan en infecciones neuronales ocasionadas por el herpes simple (cuerpos de Cowdry tipo A) y por las inclusiones intracitoplásmicas en la rabia (cuerpos de Negri), además de la fusión celular, que ocasiona células epiteliales multinucleares gigantes (p. ej., sarampión y varicela zóster). Aunque estos hallazgos son útiles cuando se observan, su sensibilidad y especificidad diagnóstica general suelen ser considerablemente menores que las de otros métodos discutidos.

Las inclusiones y las células gigantes sugieren la presencia de virus

Microscopia electrónica. Cuando hay viriones presentes en cantidades suficientes, pueden caracterizarse aún más a través de la aglutinación específica de las partículas virales al mezclarse con antisuero tipoespecífico. Esta técnica, la microscopia electrónica inmune, puede utilizarse para identificar los antígenos virales de forma específica o para detectar anticuerpos séricos mediante el uso de partículas virales de antigenicidad conocida.

La microscopia electrónica inmune muestra la aglutinación de partículas virales

Algunos virus (p. ej., rotavirus humanos y virus de la hepatitis A y B) se desarrollan de manera deficiente o no lo hacen en absoluto dentro de los sistemas de cultivo de laboratorio disponibles en la actualidad. No obstante, pueden detectarse de manera eficiente a través de métodos inmunológicos o moleculares (que se describirán adelante dentro del presente capítulo).

No todos los virus se desarrollan en los cultivos

SISTEMAS INMUNOLÓGICOS

La microbiología diagnóstica hace mucho uso de la especificidad de los enlaces entre antígenos y anticuerpos. Se utilizan antisueros de especificidad conocida para detectar su antígeno homólogo en los cultivos o, de manera más reciente, directamente en los líquidos corporales. Por otra parte, las preparaciones de antígenos conocidos se utilizan para detectar anticuerpos circulantes como evidencia de una infección actual o anterior con ese agente. Se utiliza una variedad de métodos para demostrar la unión antígeno-anticuerpo. La especificidad enormemente mejorada de los **anticuerpos monoclonales** ha tenido un gran impacto sobre la calidad de los métodos en los casos en que se han aplicado. Antes de discutir su aplicación diagnóstica, se discuten los principios implicados en los métodos de mayor importancia.

Los antisueros detectan agentes virales

Los antígenos virales detectan la respuesta inmunitaria

Métodos para la detección de la reacción antígeno-anticuerpo

Precipitación

Cuando antígenos y anticuerpos se combinan en proporciones adecuadas, se forma un precipitado visible. Se pueden producir proporciones óptimas antígeno-anticuerpo permitiendo que uno se difunda en el otro, principalmente a través de una matriz de agar (**inmunodifusión**). En el procedimiento de inmunodifusión, se cortan pozos en el agar y se llenan con antígenos y anticuerpos. Es posible que se formen una o más líneas de precipitina entre los pozos de antígenos y anticuerpos, dependiendo del número de reacciones diferentes antígeno-anticuerpo que se presenten. La **contrainmunoelectroforesis (CIE)** es una técnica de inmunodifusión que se lleva a cabo en un campo electroforético. El efecto neto es que los antígenos y los anticuerpos se reúnen de manera rápida en el espacio entre los pozos para formar la línea de precipitina.

Tanto la velocidad como la sensibilidad de inmunodifusión se mejoran a través de la CIE

La cantidad de antígenos o anticuerpos necesarios para producir una reacción inmunológica visible se puede reducir si cualquiera de ambos se encuentra en la superficie de una partícula relativamente grande. Esta condición puede producirse mediante la fijación de antígenos o anticuerpos solubles a la superficie de eritrocitos o de

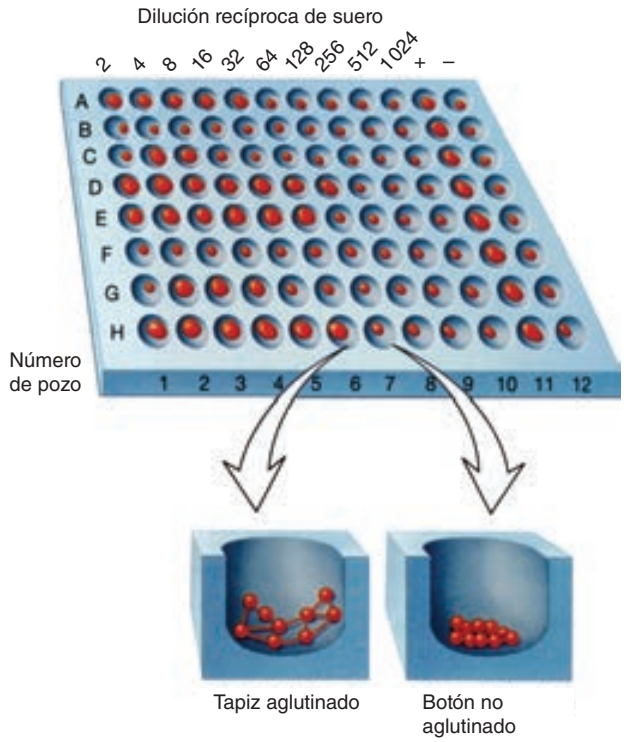


FIGURA 4-10. Aglutinación. Placa de microtitulación donde se demuestra un anticuerpo de hemaglutinación. Los sueros de prueba (anticuerpos) se colocan en los pozos (1-10) en las diluciones que se muestran en la parte de arriba. Se incluyen controles positivos (columna 11) y negativos (columna 12). Se añaden hematíes a cada pozo. Si existe una cantidad suficiente de anticuerpos para aglutinar los glóbulos, se hunden en forma de tapiz al fondo del pozo. Si no hay una cantidad suficiente de anticuerpos, se hunden al fondo en forma de botón. Los puntos finales para A-H pueden leerse de izquierda a derecha para cada muestra. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

partículas microscópicas de látex suspendidas en un tubo de ensayo o en un pozo de placa de microtitulación (**figura 4-10**). Las bacterias completas son lo bastante grandes como para funcionar como partícula si el antígeno se encuentra presente en la superficie microbiana. Así, las proporciones relativas de antígeno y anticuerpo se vuelven menos críticas y las reacciones antígeno-anticuerpo pueden detectarse por aglutinación cuando el suero inmune y las partículas antigénicas, o el anticuerpo asociado a las partículas y el antígeno soluble, se mezclan en un portaobjetos. El proceso se denomina *aglutinación en portaobjetos, hemaglutinación* o *aglutinación de látex*, dependiendo de la naturaleza de la partícula sensibilizada.

Los eritrocitos y partículas de látex recubiertas con el antígeno o el anticuerpo mejoran la demostración

La mezcla sencilla en un portaobjetos provoca una aglutinación

Neutralización

La neutralización toma alguna función observable del agente, como el efecto citopático de los virus o la acción de una toxina bacteriana, y la neutraliza. Por lo general, esto se lleva a cabo haciendo que, en

primera instancia, el agente reaccione con el anticuerpo y, después, colocando la mezcla antígeno-anticuerpo en el sistema de prueba. Los pasos involucrados se ilustran en la **figura 4-11.** En el caso de la neutralización viral, una sola molécula de anticuerpo puede unirse a los componentes superficiales del virus extracelular e interferir con alguno de los eventos iniciales del ciclo de la multiplicación viral (adsorción, penetración o desnudamiento). Algunos agentes bacterianos y virales se enlazan directamente a los hematíes (hemaglutinación). La neutralización de esta reacción mediante el bloqueo del receptor por parte del anticuerpo se denomina inhibición de la hemaglutinación (**figura 4-12**).

La propiedad del antígeno se neutraliza con el anticuerpo

Fijación del complemento

Las pruebas de fijación del complemento dependen de dos propiedades del complemento. La primera es la fijación (inactivación) del complemento ante la formación de los complejos antígeno-anti-

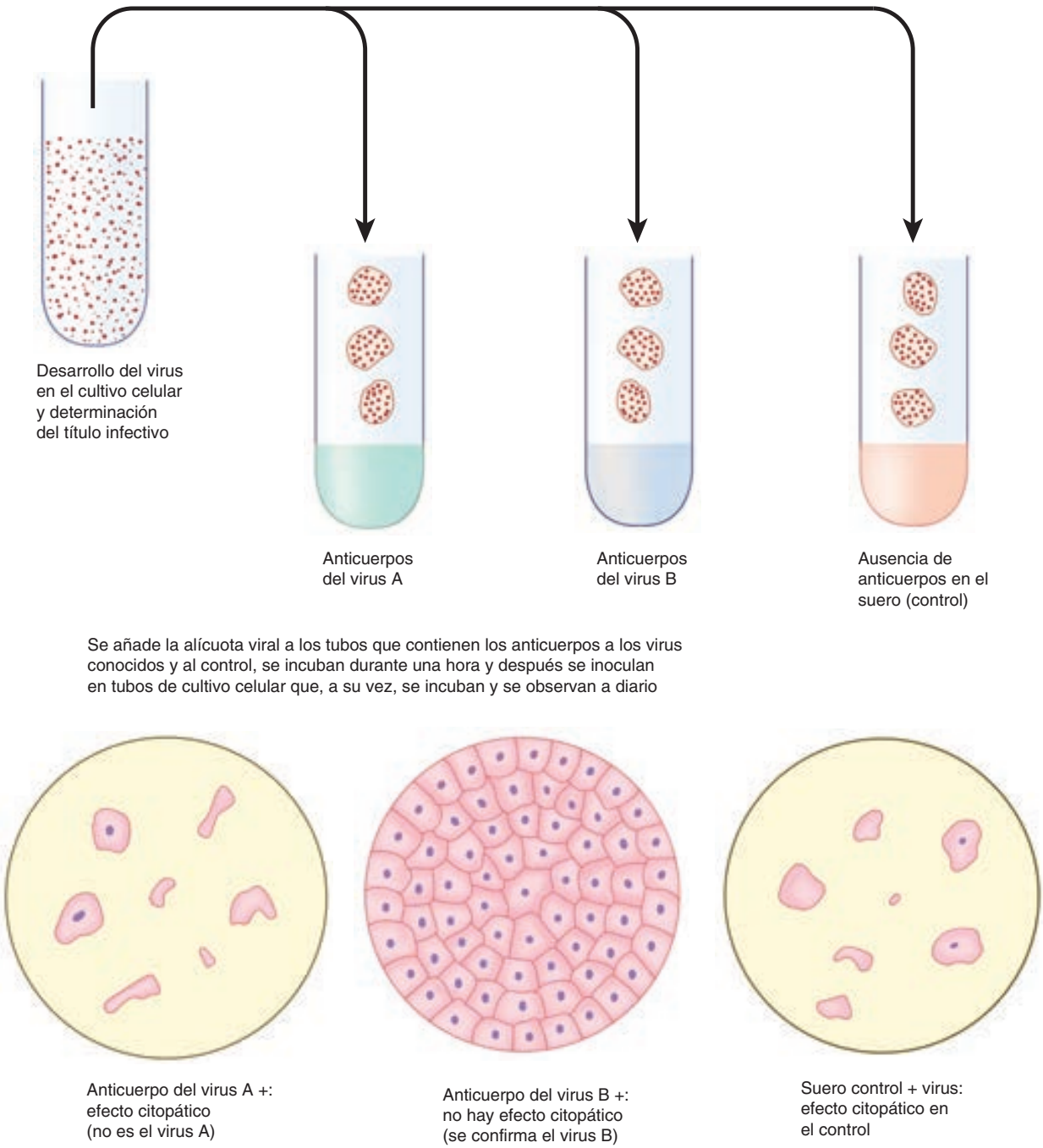

Desarrollo del virus en el cultivo celular y determinación del título infectivo
Anticuerpos del virus A
Anticuerpos del virus B
Ausencia de anticuerpos en el suero (control)
Se añade la alícuota viral a los tubos que contienen los anticuerpos a los virus conocidos y al control, se incuban durante una hora y después se inoculan en tubos de cultivo celular que, a su vez, se incuban y se observan a diario
Anticuerpo del virus A +: efecto citopático (no es el virus A)
Anticuerpo del virus B +: no hay efecto citopático (se confirma el virus B)
Suero control + virus: efecto citopático en el control

FIGURA 4-11. Identificación de un aislado viral (virus citopático) como "virus B".

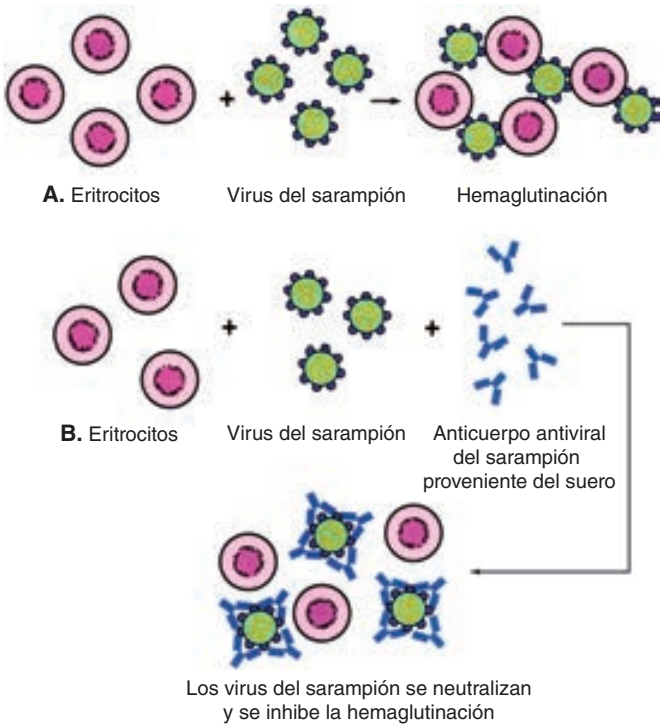

A. Eritrocitos
Virus del sarampión
Hemaglutinación
B. Eritrocitos
Virus del sarampión
Anticuerpo antiviral del sarampión proveniente del suero
Los virus del sarampión se neutralizan y se inhibe la hemaglutinación

FIGURA 4-12. Hemaglutinación viral. A. Ciertos virus se pueden unir a los eritrocitos, ocasionando un entrecruzamiento denominado hemaglutinación. **B.** Si se añade el suero que contiene el anticuerpo al virus, se neutralizará el efecto viral. Como se muestra, ésta es una prueba positiva al virus del sarampión. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

cuerpo. La segunda es la capacidad que tiene el complemento fijado para ocasionar la hemólisis en ovejas (hematíes cubiertos con anticuerpo de eritrocitos antioveja [hematíes sensibilizados]). Las pruebas de fijación del complemento se llevan a cabo en dos etapas: el sistema de prueba reacciona con el antígeno y el anticuerpo en presencia del complemento; el sistema indicador, que contiene los hematíes sensibilizados, detecta el complemento residual. La hemólisis indica que el complemento se encontraba presente en el sistema indicador y que, por ende, no se formaron complejos antígeno-anticuerpo dentro del sistema de prueba. Utilizada primordialmente para la detección y cuantificación de anticuerpos, la fijación del complemento se ha visto reemplazada, en la mayoría de los casos, por métodos más sencillos que pueden automatizarse.

La acción del complemento sobre los glóbulos rojos se utiliza como sistema indicador

Métodos de marcaje

La detección de la unión antígeno-anticuerpo se puede potenciar mediante la adhesión de una etiqueta o marcador a uno de ellos (normalmente, el anticuerpo) y al detectar el marcador después de la eliminación de reactivos no ligados. La etiqueta puede ser un pigmento fluorescente (inmunofluorescencia), un radioisótopo (**radioinmunoensayo** o **RIE**), o una enzima (**inmunoensayo enzimático** o **IEE**). La presencia o cuantificación de la unión antígeno-anticuerpo se mide mediante la fluorescencia, la radiactividad o por la reacción química que cataliza la enzima.

El marcaje o etiquetado de anticuerpos permite la detección de fluorescencia, radiactividad o enzimas

Inmunofluorescencia. El método de marcaje más común en la microbiología diagnóstica es la inmunofluorescencia (figura 4-6), en la que el anticuerpo se marca con un tinte fluorescente, por lo general **isotiocianato de fluoresceína (ITF)**; se aplica a un portaobjetos de material que puede contener el antígeno buscado. Mediante la microscopia de fluorescencia, el marcaje del anticuerpo etiquetado se puede detectar como un halo color verde brillante que rodea a la bacteria o, en el caso de virus, como un cúmulo fluorescente sobre o dentro de una célula infectada. Este método se denomina "directo" si el ITF se conjuga directamente al anticuerpo con la especificidad deseada. En el caso de la inmunofluorescencia "indirecta", no se etiqueta el anticuerpo específico, sino que su unión con el antígeno se detecta en un paso adicional donde se utiliza un anticuerpo antiinmunoglobulina etiquetado con ITF que se une con el anticuerpo específico. La elección entre ambas técnicas depende puramente de consideraciones técnicas.

El halo de luz mejora la visualización microscópica

Los métodos indirectos utilizan un segundo anticuerpo

Radioinmunoensayo (RIE) e inmunoensayo enzimático (IEE). Las etiquetas que se utilizan en el RIE y el IEE son más adecuadas para las pruebas de fase líquida y se utilizan principalmente en virología. También se utilizan en los métodos directos e indirectos y en muchas otras variaciones ingeniosas como los métodos de "sándwich", así llamados porque el antígeno de interés queda "atrapado" entre dos anticuerpos (**figura 4-13**). Estas técnicas en extremo sensibles se discuten con mayor detalle en cuanto a detección de anticuerpos.

Los métodos de RIE y IEE de fase líquida tienen múltiples variantes

Clasificación serológica

Para los antígenos de importancia diagnóstica más notables, existen antisueros comercialmente disponibles. Los métodos de prueba más comunes en el caso de las bacterias son la aglutinación y la inmunofluorescencia; y, en el caso de los virus, la neutralización. En la mayoría de los casos, estos métodos subclasifican a los organismos por debajo del nivel de especie y, por ende, son de valor principalmente para usos epidemiológicos y de investigación. Los términos "serotipo" y "serogrupo" se utilizan junto con números, letras o números romanos sin otra lógica aparente que el precedente histórico. Para unos cuantos géneros, la diferenciación taxonómica más fundamental es serológica; éste es el caso para los estreptococos, en cuyo caso se reemplazó la clasificación existente basada en características bioquímicas y culturales debido a que el esquema de clasificación serológico desarrollado por Rebecca Lancefield se correlaciona mejor con la enfermedad.

Los sistemas antigénicos clasifican por debajo del nivel especie

Antes de que estas técnicas se puedan aplicar al diagnóstico de enfermedades infecciosas específicas, se requiere del estudio exhaustivo del (los) agente(s) causante(s). Los sistemas antígeno-anticuerpo pueden variar en complejidad de un solo epítope a múltiples epítopes en diversos antígenos macromoleculares, cuya naturaleza química puede o no ser conocida. La causa del brote original de legionelosis de 1976 (provocado por *Legionella pneumophila*) se comprobó a través del desarrollo de reactivos inmunitarios que detectaron las bacterias en el tejido y los anticuerpos dirigidos

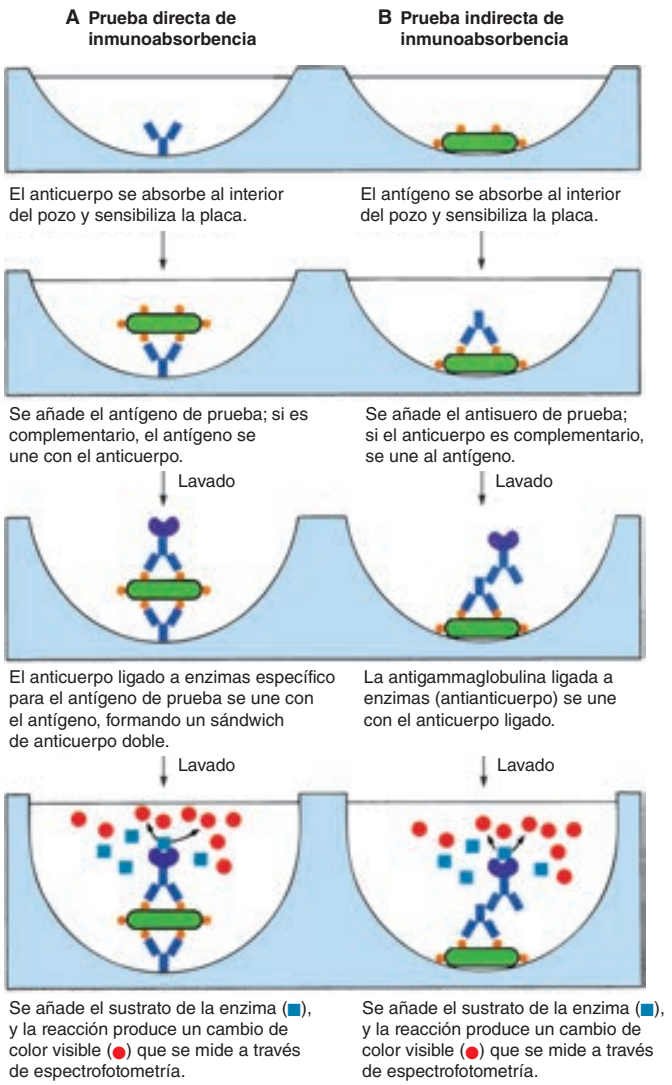

A Prueba directa de inmunoabsorbencia
B Prueba indirecta de inmunoabsorbencia
El anticuerpo se absorbe al interior del pozo y sensibiliza la placa.
El antígeno se absorbe al interior del pozo y sensibiliza la placa.
Se añade el antígeno de prueba; si es complementario, el antígeno se une con el anticuerpo.
Se añade el antisuero de prueba; si el anticuerpo es complementario, se une al antígeno.
Lavado
Lavado
El anticuerpo ligado a enzimas específico para el antígeno de prueba se une con el antígeno, formando un sándwich de anticuerpo doble.
La antigammaglobulina ligada a enzimas (antianticuerpo) se une con el anticuerpo ligado.
Lavado
Lavado
Se añade el sustrato de la enzima (■), y la reacción produce un cambio de color visible (●) que se mide a través de espectrofotometría.
Se añade el sustrato de la enzima (■), y la reacción produce un cambio de color visible (●) que se mide a través de espectrofotometría.

FIGURA 4-13. La prueba de ELISA o IEE. A. Método directo o método de sándwich de anticuerpo doble para la detección de antígenos. **B.** Prueba indirecta para la detección de anticuerpos. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

en contra de las bacterias en el suero de los pacientes. Ahora, más de 25 años después, existe más de una docena de serotipos y muchas especies adicionales, cada una de las cuales requiere de reactivos inmunológicos específicos para la detección del antígeno o de los anticuerpos a fin de llevar a cabo un diagnóstico.

La clasificación serológica tiene un valor primordialmente epidemiológico

La comprobación de una relación etiológica depende de la detección del antígeno

■ Detección de anticuerpos

Durante una infección —viral, bacteriana, fúngica o parasitaria— el hospedador normalmente responde con la formación de anticuerpos, que pueden detectarse mediante la modificación de cualquiera de los métodos utilizados para la detección de antígenos. La formación de anticuerpos y su curso temporal dependen de la estimulación antigénica proporcionada por la infección. Estos patrones precisos varían dependiendo de los antígenos utilizados, de las clases de anticuerpos detectados y del método. Un ejemplo de los patrones temporales de desarrollo, aumento y disminución de los anticuerpos antivirales específicos que se miden a través de distintas pruebas se ilustra en la **figura 4-14**. Estas respuestas pueden utilizarse para detectar evidencia de infecciones recientes o pasadas. Los métodos de prueba no indican la clase de inmunoglobulina, pero es posible modificarlos para que lo hagan, normalmente mediante tratamiento previo del suero para eliminar la IgG a fin de diferenciar entre las respuestas IgM e IgG. Deben enfatizarse varios principios básicos:

Los anticuerpos se forman en respuesta a una infección

La presencia de anticuerpos puede indicar una infección actual, reciente o pasada

1. En una infección aguda, los anticuerpos suelen aparecer temprano en el curso de la enfermedad, para después aumentar de manera repentina a lo largo de los siguientes 10 a 21 días. Así, una muestra de suero recolectada poco después del inicio de la enfermedad (suero agudo) y otra recolectada dos a tres semanas después (suero convaleciente) pueden compararse cuantitativamente en cuanto a los cambios en el contenido específico de anticuerpos.

   Se comparan especímenes apareados

2. Los anticuerpos pueden cuantificarse por diversos medios. El método más común es diluir el suero en forma seriada en un medio adecuado y determinar la dilución máxima que aún arrojará anticuerpos detectables en el sistema de prueba (p. ej., diluciones séricas de 1:4, 1:8 y 1:16). La dilución máxima que retiene actividad específica se denomina título de anticuerpos.

   El título es la dilución sérica máxima que exhibe actividad

3. La interpretación de respuestas significativas de anticuerpos (evidencia de infección específica reciente) tiene confiabilidad máxima cuando se demuestra evidencia definitiva de seroconversión; es decir, el anticuerpo específico detectable no se encuentra en el suero agudo (o suero previo a la enfermedad, en caso de estar disponible), pero sí en el suero convaleciente. De manera alternativa, un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos da sustentación al diagnóstico de infección reciente; por ejemplo, un título de suero agudo de 1:4 o menos y un título de suero convaleciente de 1:16 o mayor se consideraría significativo.

   La seroconversión, o un aumento de 400% en el título, son máximamente concluyentes

4. En los casos en que se conozcan los títulos promedio de anticuerpos de una población ante un agente específico, un título de anticuerpos de suero convaleciente significativamente mayor a la media esperada puede utilizarse como sustentación o evidencia probable de infección reciente. Sin embargo, este hallazgo es considerablemente menos valioso que aquellos obtenidos mediante la comparación de las respuestas de muestras de suero agudas y convalecientes. Un método alternativo y algo más complejo de serodiagnóstico es determinar qué subclase principal de inmunoglobulina constituye la proporción primordial de anticuerpos específicos. En las infecciones primarias, la respuesta IgM específica a menudo domina durante los primeros días o semanas después del inicio, pero se ve reemplazada progresiva-

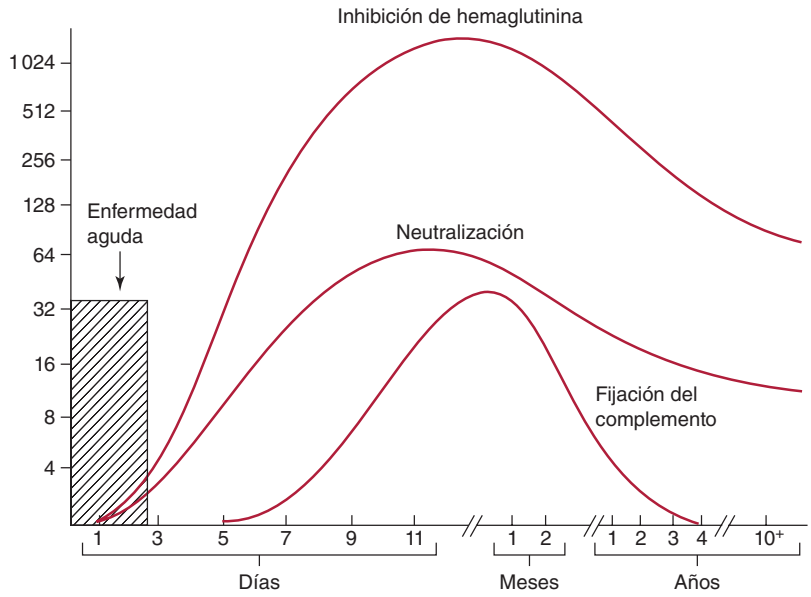


FIGURA 4-14. Ejemplos de patrones de respuestas de anticuerpos a una infección aguda, medida a través de tres métodos distintos.

mente por anticuerpos IgG específicos: así, de 1 a 6 meses después de la infección, los anticuerpos predominantes pertenecen a la subclase IgG. En consecuencia, un suero que contuviera un título elevado de anticuerpos de la subclase IgM sugeriría una infección primaria reciente.

Los títulos únicos pueden ser de utilidad bajo ciertas circunstancias

Las respuestas IgM indican una infección aguda

Los métodos inmunológicos que se utilizan para la identificación de antígenos bacterianos o virales se aplican al diagnóstico serológico mediante la simple inversión del sistema de detección: es decir, mediante el uso de un antígeno conocido para detectar la presencia de un anticuerpo. Los métodos de diagnóstico serológico a utilizarse se seleccionan con base en su conveniencia y aplicabilidad al antígeno en cuestión. Como se muestra en la figura 4-14, las relaciones temporales de la respuesta de anticuerpos a la infección varían según el método utilizado. De los métodos para medir la interacción antígeno-anticuerpo que se discutieron antes, los que se utilizan con mayor frecuencia en la actualidad para el diagnóstico serológico son la aglutinación, RIE e IEE.

La experiencia con los sistemas y las relaciones temporales ayuda a la interpretación

Western blot

El inmunoensayo de *Western blot* es otra técnica que ahora se utiliza en forma común para la detección y confirmación de la especificidad de anticuerpos a una variedad de epítopes. Su uso principal ha sido en el diagnóstico de infecciones por VIH (véase el capítulo 18), en el que se hace una electroforesis de viriones en un gel de poliacrilamida a fin de separar los componentes de proteínas y glucoproteínas que después se transfieren a nitrocelulosa. Más tarde, esto se incuba con el suero del paciente y se detecta el anticuerpo a los distintos componentes virales mediante el uso de un anticuerpo de globulina IgG antihumano conjugado con un marcador enzimático.

El *Western blot* confirma la especificidad de anticuerpos para los componentes proteicos del agente (p. ej., VIH)

Detección de antígenos

En teoría, cualquiera de los métodos descritos para la detección de las interacciones antígeno-anticuerpo se puede aplicar de manera directa a las muestras clínicas. El más común de todos éstos es la inmunofluorescencia, en la que se detecta el antígeno sobre la superficie del organismo o en las células presentes en la secreción infectada. El mayor éxito con este enfoque ha sido en el caso de las infecciones respiratorias en las que una muestra nasofaríngea, de lavado faríngeo, de esputo o de lavado bronquioalveolar puede contener bacterias o agregados virales en cantidades suficientes como para observarse a nivel microscópico. Aunque un marcador fluorescente facilita la búsqueda de los organismos, estos métodos suelen no ser tan sensibles como el cultivo. Con algunos géneros y especies, la detección inmunofluorescente de los antígenos en material clínico proporciona el medio de diagnóstico más rápido, como en el caso de la *Legionella* y del virus sincitial respiratorio.

La inmunofluorescencia detecta los agentes en las secreciones respiratorias

Otro método de búsqueda de antígenos es la detección de antígenos libres que el organismo lanza al interior de los líquidos corporales. Esto ofrece la posibilidad de pasar por alto las pruebas de análisis directo, cultivo e identificación para alcanzar un diagnóstico. El éxito requiere de un anticuerpo altamente específico, de un método sensible de detección y de la presencia del antígeno homólogo en un líquido corporal accesible. Esto último es una limitación importante, ya que no todos los organismos lanzan antígenos libres durante el curso de la infección. Al momento presente, el diagnóstico por detección de antígenos se encuentra limitado a algunas bacterias y hongos con cápsulas de polisacáridos (p. ej., *Haemophilus influenzae*), a *Chlamydia* y a ciertos virus. Las técnicas de aglutinación con anticuerpo ligado a partículas de látex, CIE, RIE e IEE se utilizan para detectar antígenos libres en suero, orina, líquido cefalorraquídeo y sinovial. No se requieren organismos vivos para la detección de antígenos y es posible que estas pruebas arrojen un resultado positivo aun cuando el organismo causante ya haya sido eliminado por medio de terapia antimicrobiana. Estos procedi-

mientos pueden arrojar resultados dentro de una o dos horas y, en ocasiones, al cabo de unos pocos minutos. Esta característica resulta atractiva para su uso en consultorios ya que permite que se tomen decisiones diagnósticas durante la consulta del paciente. Diversos productos comerciales detectan grupos de estreptococos A en gargantas irritadas con una sensibilidad mayor a 90%; sin embargo, debido a que estas pruebas son menos sensibles que los cultivos, los resultados negativos deben confirmarse mediante estos últimos.

Es posible detectar antígenos solubles en los líquidos corporales

La detección rápida puede reemplazar al cultivo

ANÁLISIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Al igual que en el caso del genoma humano, la secuencia genómica de los principales patógenos humanos se ha determinado o se terminará de determinar en corto tiempo. Estos datos se colocan en bases de datos computarizadas de amplia disponibilidad y ya se han utilizado para una variedad de aplicaciones que van desde la taxonomía hasta la determinación de genes de resistencia microbiana. Algunos de los métodos y aplicaciones pertinentes al estudio de las enfermedades infecciosas se resumen brevemente a continuación. Al estudiante se le recomienda que consulte textos de biología molecular para un tratamiento más amplio de los temas.

Métodos de análisis de ácidos nucleicos

Hibridación y sondas de DNA

Si se abre la doble hélice de DNA dejando un fragmento de DNA de cadena o hebra única (desnaturalizado), se exponen las bases nucleótidas y, así, pueden interactuar con otras moléculas de ácido nucleico de cadena sencilla. Si éstas entran en contacto con secuencias complementarias de una segunda molécula de DNA, se hibridan con ella, formando una segunda molécula de doble cadena en dicha área. Una sonda es un fragmento clonado de DNA que se ha etiquetado a fin de que se pueda detectar si se hibrida con secuencias complementarias en un sistema de prueba de ese tipo (**figura 4-15**). La sonda se puede derivar del gen de una de las proteínas conocidas del patógeno, o bien derivarse de forma empírica expresamente para propósitos diagnósticos. Los métodos que permiten que se dé la hibridación incluyen aquellos que inmovilizan el DNA blanco de hebra sencilla de una membrana, como en el caso de pruebas de fase sólida o líquida, mismas que pueden realizarse de forma rápida y automatizada. Una variante en la que el DNA se separa por electroforesis en gel de agarosa antes de unirse con la membrana se denomina **hibridación de Southern**.

Los métodos de hibridación de DNA permiten que se combine el DNA proveniente de diversas fuentes

Electroforesis en gel de agarosa

Los ácidos nucleicos pueden separarse en un campo electroforético en un gel de **agarosa** (agar altamente purificado). La velocidad de migración depende del tamaño, donde las moléculas más pequeñas se mueven a mayor velocidad y aparecen en la parte baja (final) del gel. Este método es capaz de separar fragmentos de DNA en un rango de 0.1 a 50 kilobases, que es mucho menos que el tamaño de los genomas bacterianos, pero que incluye algunos elementos genéticos naturales tales como los plásmidos bacterianos. Este análisis se puede refinar aún más por medio del uso de endonucleasas de restricción, que son enzimas que se derivan de bacterias que reconocen secuencias específicas de nucleótidos en las moléculas de DNA y las digieren (cortan) en todos los sitios en donde aparece la secuencia. Así, los plásmidos de un mismo tamaño se pueden diferenciar por la magnitud de los fragmentos generados por la digestión con endonucleasa del DNA como se muestra en la **figura 4-16A-C**. La electroforesis en gel de agarosa, la digestión con endo-

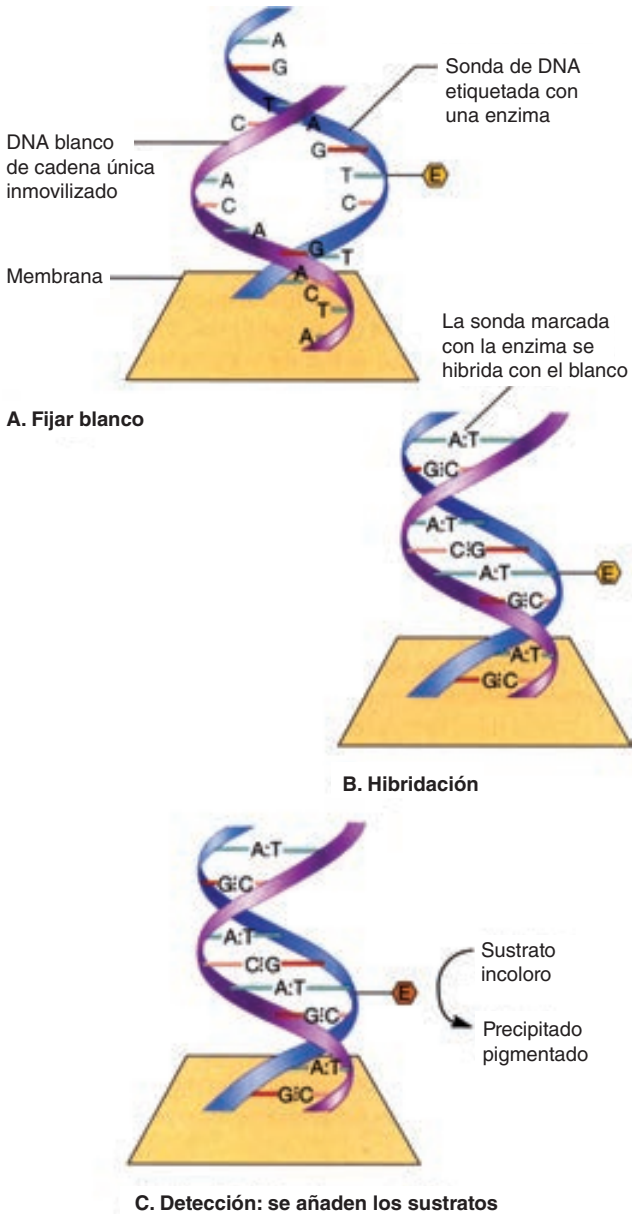

Sonda de DNA etiquetada con una enzima
DNA blanco de cadena única inmovilizado
Membrana
La sonda marcada con la enzima se hibrida con el blanco
A. Fijar blanco
B. Hibridación
Sustrato incoloro
Precipitado pigmentado
C. Detección: se añaden los sustratos

FIGURA 4-15. Hibridación con sonda de DNA. A. Un ácido nucleico blanco de cadena única (desnaturalizado) se adhiere a una membrana. También se emplea una sonda de DNA con una enzima adherida (E). **B.** Si la sonda encuentra secuencias complementarias, se hibrida con el DNA blanco formando un híbrido de doble hebra. **C.** Se añade un sustrato incoloro que, en la presencia de enzimas, se convierte en un sustrato pigmentado. Medir el desarrollo del color cuantifica la cantidad de la sonda que se ha unido al blanco original. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

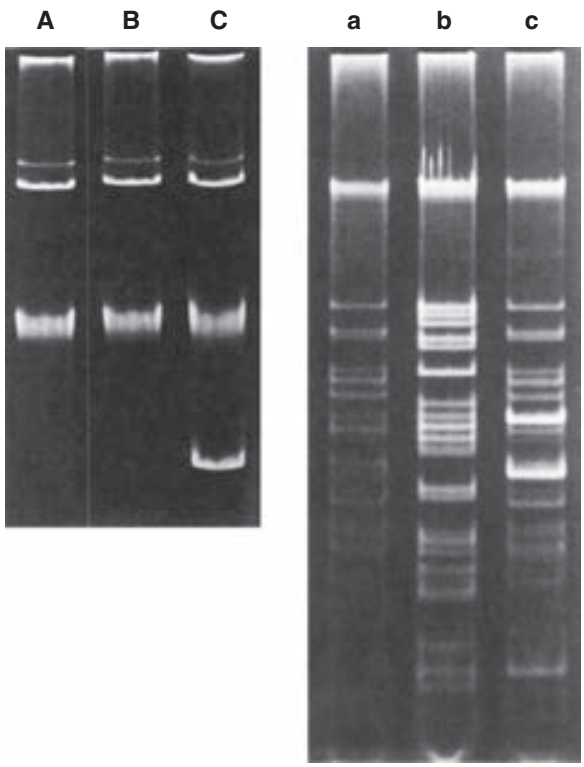


FIGURA 4-16. Identificación de huellas genéticas de los plásmidos. Electroforesis en gel de agarosa del DNA. **A, B, C.** Los carriles indican plásmidos enteros de diversos tamaños indicados por el grado de migración en el gel. **a, b, c.** Los mismos plásmidos después de su digestión con una endonucleasa de restricción, que produce muchos fragmentos dependiendo de la frecuencia de la secuencia con la que corta el DNA. Los plásmidos enteros en A y B son del mismo tamaño, pero sus digeridos de endonucleasa (a, b) revelan que son distintos. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

nucleasas y la especificidad de la sonda pueden combinarse en las búsquedas de genes de fuente específica como se muestra en la **figura 4-17A-E**.

La electroforesis en gel de agarosa separa los fragmentos de DNA o los plásmidos según su tamaño

Análisis de digestión con endonucleasa de restricción

Las sondas detectan secuencias en los fragmentos

Amplificación de ácidos nucleicos

Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos (NAA), tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten la detección y replicación selectiva de una porción especificada del genoma. La técnica básica de PCR utiliza oligonucleótidos sintéticos como cebadores y DNA polimerasas especiales en una forma que permite ciclos repetidos de síntesis de sólo un segmento de la molécula blanco de DNA que puede ser hasta del tamaño de un genoma completo. La especificidad proviene de una secuencia de cerca de 20 nucleótidos en cada par de cebadores, que están diseñados para flanquear el segmento deseado del genoma. Las DNA polimerasas utilizadas son aquellas que operan a temperaturas inusualmente elevadas. Esto permite el uso de la temperatura para controlar los cambios entre la separación de las hebras complementarias de DNA (a fin de que puedan ligarse los cebadores) y la replicación de la secuencia de DNA que se encuentra entre ambos cebadores. Debido a que cada cadena genera un fragmento nuevo, el aumento es exponencial. En un dispositivo denominado termociclador, el DNA especificado puede amplificarse de uno a mil millones de veces en 20 a 30 ciclos (**figura 4-18A-D**). Otros métodos de NAA utilizan los mismos principios.

La NAA replica un segmento del genoma

La PCR utiliza la temperatura para la manipulación de cebadores y polimerasas

■ Aplicación de los métodos de ácidos nucleicos a las enfermedades infecciosas

Genomas bacterianos y virales

Los únicos elementos genéticos intactos de los agentes infecciosos que son lo suficientemente pequeños para detectarse y medirse por medio de la electroforesis en gel de agarosa son los plásmidos bacterianos. De manera típica, no todas las especies bacterianas contienen plásmidos, pero aquellas que sí lo hacen, tienen uno o varios plásmidos que varían en tamaño de menos de una a más de 50 kilobases. Esta diversidad hace que la presencia o ausencia, número y tamaño de los plásmidos sea de considerable valor en la diferenciación de cepas para propósitos epidemiológicos. Debido a que los plásmidos no son componentes estables del genoma bacteriano, el análisis de los mismos también tiene el elemento de ser una "instantánea" temporal de las circunstancias del brote de la enfermedad. La especificidad de estos resultados se puede mejorar mediante la digestión de los plásmidos con endonucleasas de restricción antes de la electroforesis. Es posible que dos plásmidos de las mismas dimensiones, pero de cepas distintas, no sean iguales, pero si se genera un patrón idéntico de fragmentos a partir de la digestión, es casi seguro que sí lo sean. Estos principios se ilustran en las figuras 4-16 y 4-17.

El número y tamaño de los plásmidos diferencia las cepas

La digestión de plásmidos con endonucleasa refina su comparación

Debido a su mayor tamaño, los cromosomas de las bacterias deben digerirse con endonucleasas a fin de realizar su resolución en un gel. En el caso de los virus, el resultado es muy similar al de los plásmidos, dependiendo del tamaño genómico y de la endonucleasa que se utilice. Los cromosomas bacterianos digeridos pueden compararse de esta manera, pero el número de fragmentos es muy grande y los patrones complejos. El uso combinado de endonucleasas que hacen cortes infrecuentes y de métodos electroforéticos capaces de resolver fragmentos de gran tamaño, puede producir una comparación similar a la que es posible llevar a cabo con los plásmidos. Este enfoque también se utiliza para el análisis de cromosomas múltiples de hongos y parásitos.

Los cromosomas bacterianos necesitan digerirse antes de realizar una electroforesis

Sondas de DNA

Es posible recuperar sondas a partir de procedimientos de NAA o, más comúnmente, se pueden sintetizar como cadena única de nucleótidos (sonda de oligonucleótidos) a partir de datos de secuen-

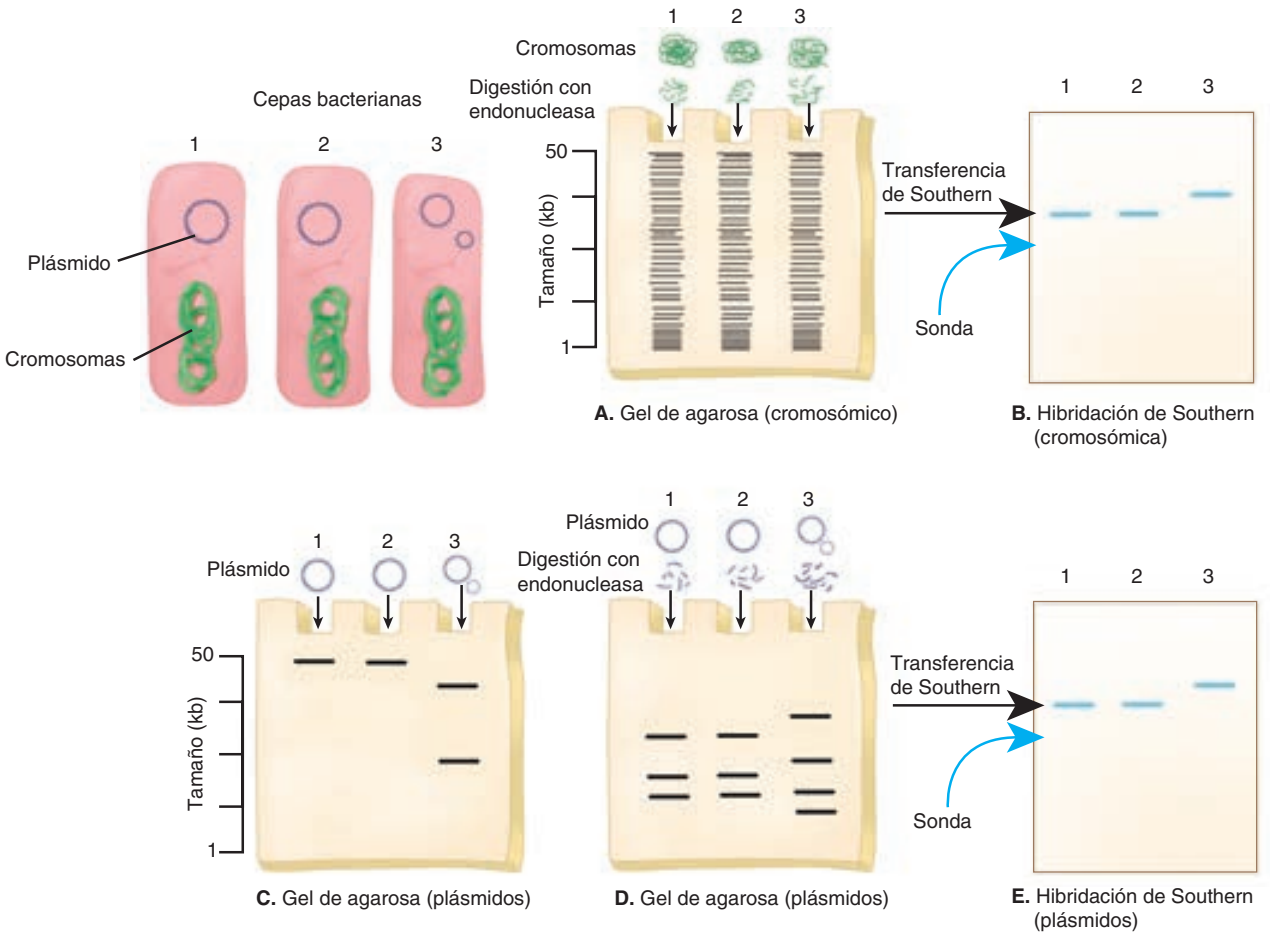


FIGURA 4-17. Métodos de diagnóstico molecular. Se muestran tres cepas bacterianas de la misma especie, cada una con cromosoma y plásmido(s). **A.** Se aísla el DNA cromosómico de cada cepa, se digiere con una endonucleasa de restricción y se separa por medio de una electroforesis en gel de agarosa. Se genera un rango casi continuo de tamaños de fragmento a partir de cada cepa, dificultando su identificación. **B.** Los fragmentos de restricción en A se transfieren a una membrana (transferencia de Southern) y se hibridan con una sonda. La sonda se enlaza con un solo fragmento de cada cepa, pero el mayor tamaño del fragmento de la cepa 3 indica una variación en los sitios de restricción y, por ende, una diferencia genómica entre ésta y las cepas 1 y 2. **C.** Los plásmidos de cada cepa se aíslan y separan de la misma manera que en A. Los resultados muestran un plásmido del mismo tamaño en las cepas 1 y 2. La cepa 3 contiene dos plásmidos, cada uno de tamaño distinto a aquellos de las cepas 1 y 2. **D.** Se hace una digestión de restricción de los mismos plásmidos antes de la electroforesis. Los plásmidos de las cepas 1 y 2 muestran tres fragmentos de tamaño idéntico, lo que indica que son exactamente iguales. Los plásmidos de la cepa 3 parecen no estar relacionados. **E.** Los fragmentos en D se transfieren y reaccionan con una sonda. El resultado positivo con el mayor de los fragmentos de las cepas 1 y 2 confirma su parentesco. La hibridación positiva con uno de los fragmentos de la cepa 3 sugiere que al menos una parte de su DNA es homóloga a los plásmidos de las cepas 1 y 2.

cia conocidos. Pueden contener un gen de función conocida o simplemente secuencias que en forma empírica han resultado de utilidad para la aplicación en cuestión. Cuando se etiquetan con un radioisótopo u otro marcador y se utilizan en reacciones de hibridación, pueden detectar las secuencias homólogas en especímenes desconocidos (figura 4-15) o refinar aún más los hallazgos de electroforesis en gel (figura 4-17).

Las sondas pueden clonarse o sintetizarse a partir de secuencias conocidas

En términos diagnósticos, las sondas de DNA se utilizan para detectar o identificar microorganismos mediante la hibridación de la sonda con secuencias homólogas del DNA extraído del organismo completo. Se ha desarrollado un número de sondas que de manera rápida y confiable pueden identificar organismos ya aislados por cultivo. La aplicación de sondas para la detección de agentes infecciosos de manera directa en muestras clínicas tales como sangre, orina y esputo es más difícil porque existe la posibilidad de que sólo esté presente un número pequeño de los organismos. Este problema de sensibilidad se puede sobrellevar mediante la combinación de las sondas con los métodos de NAA (véase más adelante). Esta técnica ofrece el potencial para el diagnóstico rápido y la detección de características que no es posible determinar mediante el uso de los métodos de rutina. Por ejemplo, una sonda para el gen de una toxina bacteriana puede demostrar tanto la presencia del organismo relacionado como su toxigenicidad sin la necesidad de un cultivo.

Las sondas pueden detectar el DNA de los patógenos de manera directa en las muestras clínicas

Aplicaciones de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

El poder de amplificación de la PCR ofrece una solución al problema de sensibilidad inherente en la aplicación directa de sondas en especímenes clínicos. El segmento de ácidos nucleicos amplificado por la PCR se puede detectar mediante hibridación directa con la sonda (figura 4-18D2) o para una mayor especificidad después de electroforesis y transferencia de Southern (figura 4-18D3, 4). Este enfoque ha resultado exitoso para una amplia variedad de agentes infecciosos y únicamente requiere de una mayor resolución de problemas prácticos para un uso más amplio.

La PCR en combinación con las sondas proporciona una mayor sensibilidad

Otro uso creativo de la PCR ha sido en el estudio de agentes infecciosos observados en tejidos, pero no reproducidos en cultivo. Los cebadores de PCR derivados de secuencias conocidas como altamente conservadas entre las bacterias, como es el caso del RNA ribosómico, se han aplicado a muestras de tejido. La amplificación produce cantidades suficientes de DNA para clonar y secuenciar. Más tarde, esta secuencia se puede comparar con las secuencias publicadas para otros organismos en computadoras. Así, se pueden inferir relaciones taxonómicas para un organismo que nunca se haya aislado en cultivo.

La PCR de tejidos permite el estudio de organismos imposibles de cultivar

Ribotipificación

La ribotipificación también hace uso de la naturaleza conservada del RNA ribosómico bacteriano y de la capacidad del RNA para hibridarse con el DNA bajo ciertas condiciones. El RNA ribosómico etiquetado de un organismo puede hibridarse con el DNA cromosómico digerido con endonucleasa de otro. En este caso, el RNA ribosómico se está utilizando como sonda masiva de fragmentos de restricción separados por electroforesis. La hibridación a fragmentos múltiples es común pero, si los organismos son genéticamente distintos, los fragmentos de restricción, que contienen las secuencias de RNA ribosómico, variarán en cuanto a tamaño. Después, se pueden comparar los patrones de bandas producidos por cepas epidemiológicamente emparentadas.

La ribotipificación refina la comparación de patrones cromosómicos digeridos con endonucleasa

RESUMEN

La aplicación de alguna combinación de los principios descritos en el presente capítulo es apropiada para el diagnóstico de cualquier enfermedad infecciosa. La utilidad de cualquiera de los métodos por sí mismo difiere entre los agentes infecciosos a causa de la variación biológica y la asimetría de su estudio. En general, para aquellos agentes que pueden desarrollarse *in vitro*, el cultivo sigue siendo la "norma de oro" como el método tanto más sensible como más específico. Los métodos moleculares tienen el potencial de reemplazar a los cultivos y lo han hecho en ciertas áreas. Además del costo, su aplicación más amplia en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas debe considerar su naturaleza altamente específica. Dependiendo de la situación clínica, la muestra que se discute al inicio del presente capítulo podría referirse a una pregunta muy estrecha o muy amplia. Si la pregunta se limita al diagnóstico de una lista corta de enfermedades (SIDA, gonorrea, tuberculosis, paludismo), un enfoque de sonda de DNA puede ser rápido, sensible y práctico. No obstante, con mucha frecuencia, la pregunta es "casi cualquier cosa" o, al menos, un amplio rango de posibilidades. En este caso, será difícil reemplazar al cultivo ya que ofrece la detección certera de lo común junto con una oportunidad razonable de determinar las infecciones inusuales e, incluso, las excepcionales.

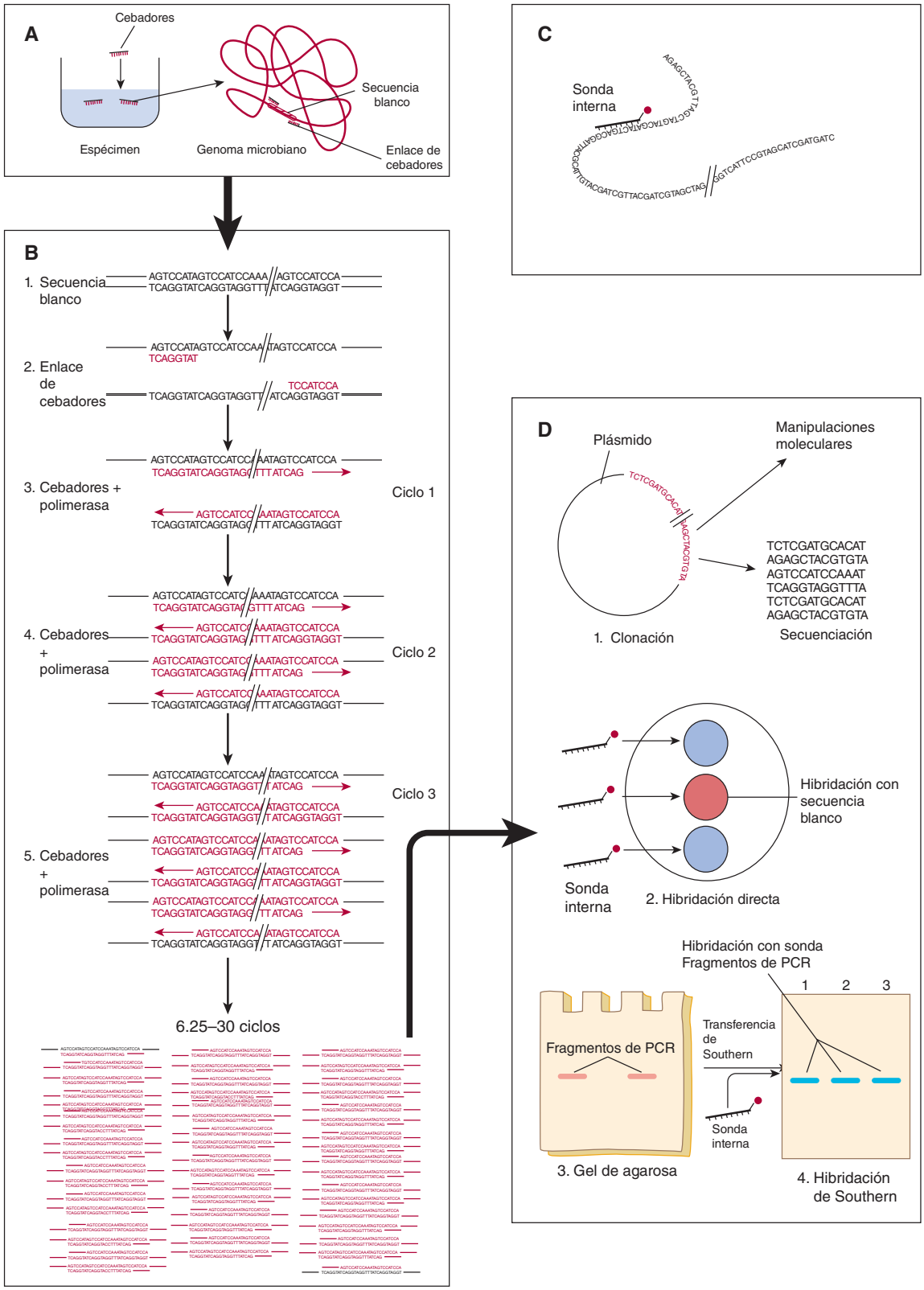


FIGURA 4-18. Aplicaciones diagnósticas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). A. Una muestra clínica (p. ej., pus, tejido) contiene DNA de muchas fuentes así como el cromosoma del organismo de interés. Si se separan las cadenas de DNA (desnaturalizan), los cebadores de la PCR pueden enlazarse con sus secuencias blanco en el espécimen mismo. **B.** Amplificación de la secuencia blanco por medio de PCR. (1) Se muestra la secuencia blanco en su estado natural. (2) Se desnaturaliza el DNA, lo que permite que los cebadores se unan donde encuentren la

APÉNDICE 4-1 Algunos medios utilizados para el aislamiento de patógenos bacterianos

MEDIO	USOS
Medios para propósitos generales	
Caldos nutritivos (p. ej., caldo de digerido de soya y caseína)	Para la mayoría de bacterias, en especial cuando se utiliza para cultivo de sangre
Caldo de tioglucolato	Anaerobios, bacterias facultativas
Agar sangre	Para la mayoría de las bacterias (demuestra hemólisis) y hongos
Agar chocolate	Para la mayoría de las bacterias, incluyendo especies fastidiosas (p. ej., *Haemophilus*) y hongos
Medios selectivos	
Agar MacConkey	Bacilos gramnegativos no fastidiosos
Agar entérico Hektoen	*Salmonella* y *Shigella*
Caldo de selenita F	Enriquecimiento de *Salmonella*
Agar Sabouraud	Aislamiento de hongos, en especial dermatofitos
Medios para propósitos especiales	
Medio Löwenstein-Jensen, agar Middlebrook	*Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias (selectivo)
Medio Martin-Lewis	*Neisseria gonorrhoeae* y *N. meningitidis* (selectivo)
Medio Fletcher (semisólido)	*Leptospira* (no selectivo)
Agar Tinsdale	*Corynebacterium diphtheriae* (selectivo)
Agar carbón	*Bordetella pertussis* (selectivo)
Agar BCYE (de carbón tamponado y extracto de levadura)	Especies de *Legionella* (no selectivo)
Agar sangre *Campylobacter*	*Campylobacter jejuni* (selectivo)
Agar TCBS (tiosulfato-citrato-bilis-sacarosa)	*Vibrio cholerae* y *V. parahaemolyticus* (selectivo)

secuencia homóloga. (3) En presencia de la DNA polimerasa especial, se sintetiza DNA nuevo a partir de ambas hebras en la región entre los cebadores. (4-6) Se añaden ciclos adicionales mediante el control de la temperatura de la polimerasa y cada nueva secuencia actúa como plantilla para otra. El DNA se duplica con cada ciclo. Después de 25 a 30 ciclos, hay suficiente DNA presente para realizar un análisis diagnóstico. **C.** Sonda interna. Se muestra la secuencia blanco amplificada. Es posible diseñar una sonda que se enlace a una secuencia localizada entre (al interior de) los cebadores. **D.** Análisis del DNA amplificado por PCR. (1) La secuencia amplificada puede clonarse en un plásmido vector. De esta manera, pueden llevarse a cabo diversas manipulaciones o secuenciaciones moleculares. (2) Las hibridaciones directas normalmente hacen uso de una sonda interna. El ejemplo muestra tres especímenes, cada uno de los cuales transitó por los pasos A y B. Después de su amplificación, cada uno se enlazó con un punto separado en un filtro (transferencia por puntos [*dot blot*]). Más adelante, se hace reaccionar al filtro con la sonda interna a fin de detectar el DNA amplificado por PCR. El resultado muestra que sólo el espécimen central contenía la secuencia meta. (3) El DNA amplificado puede detectarse de manera directa mediante electroforesis en gel de agarosa. El ejemplo muestra la detección de fragmentos amplificados en dos de tres carriles en el gel. (4) La sensibilidad de detección puede aumentarse mediante el uso de la sonda interna después de la transferencia de Southern. El ejemplo muestra la detección de un tercer fragmento del mismo tamaño que no se observó en el gel original debido a que la cantidad de DNA era demasiado pequeña.

APÉNDICE 4-2 Características de medios bacteriológicos de uso común

1. **Caldos nutritivos.** Alguna forma de caldo nutritivo se utiliza para el cultivo de todas las muestras directas de tejidos o líquidos de sitios normalmente estériles a fin de obtener la mayor sensibilidad posible del cultivo. Se omiten los agentes selectivos o indicadores para evitar la inhibición de los organismos más fastidiosos.

2. **Agar sangre.** La adición de sangre desfibrinada a una base de agar nutritivo potencia el crecimiento de algunas bacterias, tales como estreptococos. A menudo, esto arroja colonias distintivas y proporciona un sistema indicador para la hemólisis. Se observan dos tipos principales de hemólisis: β-hemólisis, una depuración total de glóbulos rojos de la zona que rodea a la colonia; y α-hemólisis, que es incompleta (es decir, aún hay presencia de eritrocitos intactos en la zona hemolítica), pero que muestra una coloración verde a causa de los productos de la degradación de la hemoglobina. El efecto neto es una zona verde difusa que se extiende de 1 a 2 mm de la colonia. Un tercer tipo, α′-hemólisis, produce una zona hemolítica difusa similar que aquella ocasionada por la α-hemólisis, pero sin la coloración verdosa.

3. **Agar chocolate.** Si se añade sangre a un agar nutritivo derretido a cerca de 80 °C y se mantiene a esta temperatura, los eritrocitos sufren una lisis gradual, se liberan productos de hemoglobina y el medio se torna color chocolate. Los nutrientes liberados permiten el crecimiento de algunos organismos fastidiosos como *Haemophilus influenzae*, que no crecen en agar sangre o agar nutritivo. Esta cualidad es en particular pronunciada cuando el medio se enriquece aún más con suplementos vitamínicos. Dadas las mismas condiciones de incubación, cualquier organismo que crezca en agar sangre también crecerá en agar chocolate.

4. **Medio Martin-Lewis.** Una variante del agar chocolate, el medio Martin-Lewis es un medio sólido selectivo para las *Neisseria* patogénicas (*N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*). El crecimiento de la mayoría de las otras bacterias y hongos en la flora genital o respiratoria se inhibe mediante la adición de antimicrobianos. Una formulación incluye vancomicina, colistina, trimetoprim y anisomicina.

5. **Agar MacConkey**. Este agar es un medio tanto selectivo como indicador para los bacilos gramnegativos, en especial los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y el género *Pseudomonas*. Además de una base de peptona, el medio contiene sales de bilis, cristal violeta, lactosa y rojo neutro como indicador de pH. Las sales de bilis y el cristal violeta inhiben las bacterias grampositivas y los organismos gramnegativos más fastidiosos, como *Neisseria* y *Pasturella*. Los bacilos gramnegativos que se desarrollan y fermentan la lactosa producen una colonia roja (ácida), a menudo con una morfología colonial distintiva.

6. **Agar entérico Hektoen.** El medio Hektoen es uno de varios medios altamente selectivos desarrollados para el aislamiento de especies de *Salmonella* y *Shigella* a partir de muestras de heces. Tiene propiedades tanto selectivas como indicadoras. El medio contiene una mezcla de sales de bilis, tiosulfato y citrato que inhibe no sólo a las bacterias grampositivas, sino a los miembros de la familia de *Enterobacteriaceae* distintos a *Salmonella* y *Shigella* que aparecen entre la flora normal del colon. La inhibición no es absoluta; la recuperación de *Escherichia coli* se reduce 1 000 a 10 000 veces en comparación a otros medios no selectivos, pero tiene poco efecto sobre el crecimiento de *Salmonella* y *Shigella.* También se incluyen carbohidratos y un indicador de pH a fin de ayudar en la diferenciación de colonias de *Salmonella* y *Shigella* de aquellas de otros bacilos entéricos gramnegativos.

7. **Medios anaeróbicos.** Además de satisfacer los requisitos atmosféricos, el aislamiento de algunas bacterias estrictamente anaerobias en agar sangre se ve potenciado mediante la reducción de agentes tales como la L-cisteína y por medio de un enriquecimiento con vitaminas. El tioglucolato de sodio, otro agente reductor, a menudo se utiliza en los caldos de cultivo. Los medios en placa se hacen selectivos para los anaerobios mediante la adición de antibióticos aminoglucósidos, que actúan en contra de muchos organismos aeróbicos y facultativos, pero no contra las bacterias anaeróbicas. El uso de medios selectivos es de especial importancia en el caso de los anaerobios porque crecen lentamente y por lo común se mezclan con bacterias facultativas en las infecciones.

8. **Medios altamente selectivos.** Se han desarrollado medios específicos para el aislamiento de casi todos los patógenos de importancia. Muchos sólo permiten el desarrollo de una sola especie a partir de especímenes con una rica flora normal (p. ej., heces). Los más comunes de estos medios se listan en el apéndice 4-1; se discuten con mayor detalle en los siguientes capítulos.

APÉNDICE 4-3 Pruebas bioquímicas comunes para la identificación microbiana

1. **Descomposición de carbohidratos.** La capacidad de generar productos metabólicos ácidos por fermentación u oxidación, a partir de una variedad de carbohidratos (p. ej., glucosa, sacarosa y lactosa) se ha aplicado a la identificación de la mayoría de los grupos de bacterias. Tales pruebas son rudimentarias e imperfectas en cuanto a mecanismos de definición, pero han resultado de utilidad para propósitos taxonómicos. De manera más reciente, la identificación por cromatografía de gases de los ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación de la glucosa ha resultado de provecho para la clasificación de muchas bacterias anaeróbicas.
2. **Producción de catalasa.** La enzima catalasa cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Cuando se coloca a una colonia en peróxido de hidrógeno, se puede observar la liberación del oxígeno en la forma de burbujas de gas. La prueba es de particular utilidad en la diferenciación entre estafilococos (positivos) y estreptococos (negativos), pero también tiene aplicaciones taxonómicas para las bacterias gramnegativas.
3. **Uso de citratos.** Un medio de agar que contiene citrato de sodio como fuente única de carbono puede utilizarse para determinar la capacidad de uso de citratos. Las bacterias que crecen en este medio se denominan **citrato-positivas.**
4. **Coagulasa.** La enzima coagulasa actúa con un factor plasmático para convertir el fibrinógeno en un coágulo de fibrina. Se utiliza para diferenciar *Staphylococcus aureus* de otros estafilococos menos patogénicos.
5. **Descarboxilasas y desaminasas.** La descarboxilación o desaminación de los aminoácidos lisina, ornitina y arginina se detecta por el efecto de productos aminos en el pH de la mezcla de reacción o por la formación de productos pigmentados. Estas pruebas se utilizan primordialmente con bacilos gramnegativos.
6. **Ácido sulfhídrico.** La capacidad de algunas bacterias para producir H_2S a partir de aminoácidos o de otros compuestos que contienen azufre es de utilidad para su clasificación taxonómica. El color negro de las sales de sulfuro formadas con metales pesados tales como hierro es el medio habitual de detección.
7. **Indol.** La reacción de indol comprueba la capacidad del organismo para producir indol, un benzopirrol, a partir del triptófano. El indol se detecta por la formación de un pigmento rojo posterior a la adición de un reactivo benzaldehído. Se puede llevar a cabo una prueba rápida en segundos mediante el uso de colonias aisladas.
8. **Reducción de nitratos.** Las bacterias son capaces de reducir nitratos por diversos mecanismos. Esta capacidad se demuestra mediante la detección de los nitratos o gas nitrógeno que se forman durante el proceso.
9. **Descomposición de O-nitrofenil-β-D-galactósido (ONPG).** La prueba ONPG se relaciona con la fermentación de lactosa. Los organismos que poseen el β-galactósido necesario para la fermentación de la lactosa, pero que carecen de la permeasa necesaria para que la lactosa ingrese en la célula, son ONPG-positivos y lactosa-negativos.
10. **Producción de oxidasa.** Las pruebas de oxidasa detectan el componente *c* del complejo citocromo-oxidasa. Los reactivos que se utilizan cambian de transparentes a pigmentados cuando se convierten a partir del estado de reducción al de oxidación. La reacción de oxidasa se demuestra comúnmente en una prueba rápida que se puede hacer en un tiempo corto a partir de colonias aisladas.
11. **Producción de proteinasa.** La actividad proteolítica se detecta mediante el cultivo del organismo en presencia de sustratos tales como gelatina o huevo coagulado.
12. **Producción de ureasa.** La ureasa hidroliza la urea para producir dos moléculas de amonio y una de CO_2. Esta reacción se puede detectar por el aumento en el pH del medio que se ocasiona por la producción de amonio. Las especies ureasa positivas varían en cuanto a la cantidad de enzimas que producen; así, las bacterias pueden designarse como positivas, débilmente positivas o negativas.
13. **Prueba de Voges-Proskauer**. La prueba de Voges-Proskauer detecta el acetilmetilcarbinol (acetoína), un producto intermedio en la vía del butilenglucol de la fermentación de la glucosa.

CAPÍTULO 5

Emergencia y contagio global de las infecciones

La epidemiología, el estudio de la distribución de los determinantes de enfermedad y daño en la población humana, es una disciplina que incluye enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas. La mayoría de los estudios epidemiológicos de las enfermedades infecciosas se han concentrado en los factores que influyen en la adquisición y contagio, porque este conocimiento es esencial para el desarrollo de métodos de prevención y control. En sentido histórico, los estudios epidemiológicos y la aplicación del conocimiento adquirido de ellos han sido esenciales para el control de las principales enfermedades epidémicas, como el cólera, la peste, la viruela, la fiebre amarilla y el tifo.

La comprensión de los principios de la epidemiología y del contagio de enfermedades es esencial para todo el personal médico, ya sea que trabajen con pacientes individuales o con la comunidad. La mayoría de las infecciones deben evaluarse en su entorno epidemiológico. Por ejemplo, ¿cuáles infecciones, en especial las virales, son frecuentes en la actualidad dentro de la comunidad? ¿El paciente ha viajado recientemente a un área de prevalencia especial de enfermedades? ¿Existe la posibilidad de una infección intrahospitalaria por una hospitalización reciente? ¿Cuál es el riesgo para la familia, compañeros de escuela y contactos laborales o sociales del paciente?

La concienciación reciente sobre las enfermedades infecciosas en surgimiento ha aumentado el reconocimiento de la importancia de la información epidemiológica. Unos cuantos ejemplos de estas infecciones identificadas en fechas recientes son las criptosporidiosis, el síndrome pulmonar por hantavirus y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) por coronavirus. Además, algunos patógenos conocidos han asumido nueva importancia epidemiológica en virtud de haber adquirido resistencia a los antimicrobianos (p. ej., los neumococos resistentes a la penicilina, enterococos resistentes a la vancomicina y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente).

Los factores que aumentan el surgimiento o resurgimiento de patógenos diversos incluyen:

- Movimientos poblacionales y la intrusión de los seres humanos y animales domésticos en nuevos hábitat, en particular las selvas tropicales.
- Deforestación, con desarrollo de nuevas tierras de cultivo y exposición de los agricultores y animales domésticos a nuevos artrópodos y patógenos primarios.
- Irrigación, en especial sistemas primitivos, que no controlan los artrópodos y organismos entéricos.
- Urbanización descontrolada, con poblaciones de vectores que se reproducen en agua estancada.
- Aumento en los viajes aéreos a grandes distancias, con contacto o transporte de vectores artrópodos y patógenos primarios.
- Agitación social, guerras civiles y desastres naturales importantes, que conducen a hambrunas y alteración de los sistemas sanitarios, programas de inmunización, etcétera.
- Cambio climático mundial.
- Evolución microbiana, que conduce a selección natural de agentes multirresistentes (p. ej., estafilococos resistentes a meticilina, nuevas cepas más virulentas del virus A de la influenza). En algunos casos, estos cambios pueden acelerarse en forma considerable por el uso indiscriminado de agentes antiinfecciosos.

Por supuesto, existen otros factores y todos ellos se discuten en este capítulo, al igual que su impacto relativo sobre los agentes infecciosos específicos que se describen en capítulos subsiguientes.

Las principales preocupaciones generales para el futuro son que las enfermedades infecciosas nuevas y a menudo inesperadas surgen (o en muchos casos simplemente vuelven a surgir) por cualquiera de las razones antes mencionadas. Aunque las tasas de mortalidad declinaron de manera notable durante gran parte del siglo XX (**figura 5-1**), en los últimos 24 años ha estado ocurriendo una alarmante tendencia al alza. La naturaleza global del problema se ilustra en la **figura 5-2**.

FUENTES Y COMUNICABILIDAD

Las enfermedades infecciosas en seres humanos pueden ser producto de patógenos exclusivos de los humanos, como *Shigella*; ser producidas por organismos ambientales, como *Legionella pneumophila*; o por organismos que tienen su reservorio primario en los animales, como *Salmonella*.

Las **infecciones no comunicables** son aquellas que no se transmiten de una persona a otra e incluyen: (1) infecciones derivadas de la flora normal del paciente, como en la peritonitis posterior a la ruptura del apéndice; (2) infecciones causadas por la ingestión de toxinas preformadas, como el botulismo, y (3) infecciones causadas por ciertos organismos que se encuentran en el ambiente, como la gangrena gaseosa por *Clostridium*. Algunas enfermedades transmitidas de animales a humanos (infecciones zoonóticas), como la rabia y la brucelosis, no se transmiten entre humanos, pero otras, como la peste, pueden transmitirse en ciertas etapas. Sin embargo, es posible que las infecciones no comunicables ocurran como brotes con un origen común, como envenenamiento alimentario por una ensalada de pollo contaminado por *Staphylococcus aureus* que produce toxinas entéricas o como los casos múltiples de neumonía

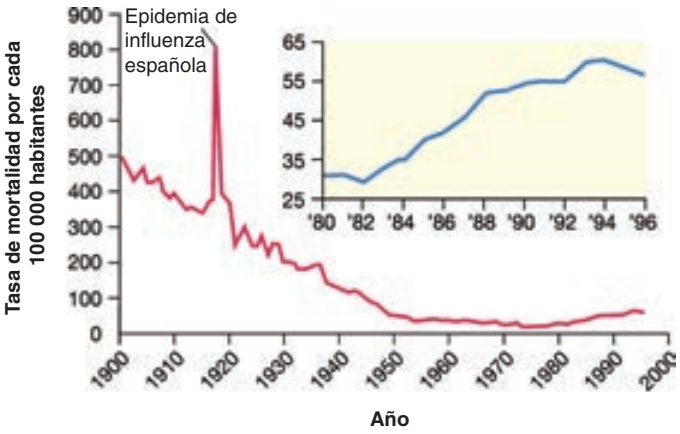


FIGURA 5-1. Las tasas de mortalidad por enfermedades infecciosas en EUA disminuyeron en gran medida durante la mayor parte del siglo XX. La gráfica insertada es una ampliación de la porción derecha de la gráfica principal, donde se muestra una tendencia ascendente desde 1982. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

por diseminación generalizada de *Legionella* a través de un sistema de aire acondicionado. Debido a que estas enfermedades no son transmisibles a otros, no conducen a una propagación secundaria.

Las infecciones no comunicables no se contagian de una persona a otra, pero pueden ocurrir como brotes con un origen común

Las **infecciones comunicables** requieren que un organismo sea capaz de dejar el cuerpo en una forma que sea directamente infecciosa o que pueda volverse infecciosa en un ambiente adecuado. El contagio respiratorio del virus de influenza es un ejemplo de comunicabilidad directa. En contraste, el parásito del paludismo requiere de un ciclo de desarrollo en un mosquito antes de que pueda infectar a otra persona. Las infecciones comunicables pueden ser **endémicas**, lo cual significa que la enfermedad está presente a un nivel bajo, pero bastante constante, o **epidémicas**, lo cual implica un nivel de infección mayor del que se encuentra usualmente en una comunidad o población. En algunas infecciones, como la influenza, la infección puede ser endémica y persistir a un nivel bastante bajo de una temporada a otra. No obstante, la introducción de una nueva cepa puede provocar epidemias, como se ilustra en la **figura 5-3**. Las infecciones comunicables que están generalizadas en una región, a veces en todo el mundo, y tienen elevadas tasas de ataque se denominan **pandémicas**.

Endémica = presencia constante
Epidémica = brotes localizados
Pandémica = epidemia regional o global generalizada

INFECCIÓN Y ENFERMEDAD

Una consideración importante en el estudio de la epidemiología de los organismos comunicables es la distinción entre infección y enfermedad. **Infección** implica la multiplicación del organismo dentro o sobre el hospedador y que quizá no sea evidente; por ejemplo, durante el periodo latente o de incubación cuando ocurre poca o ninguna replicación (p. ej., con los virus del herpes). **Enfermedad** representa una respuesta o daño clínicamente manifiesto en el hospedador como resultado de la infección. Con muchos microorga-

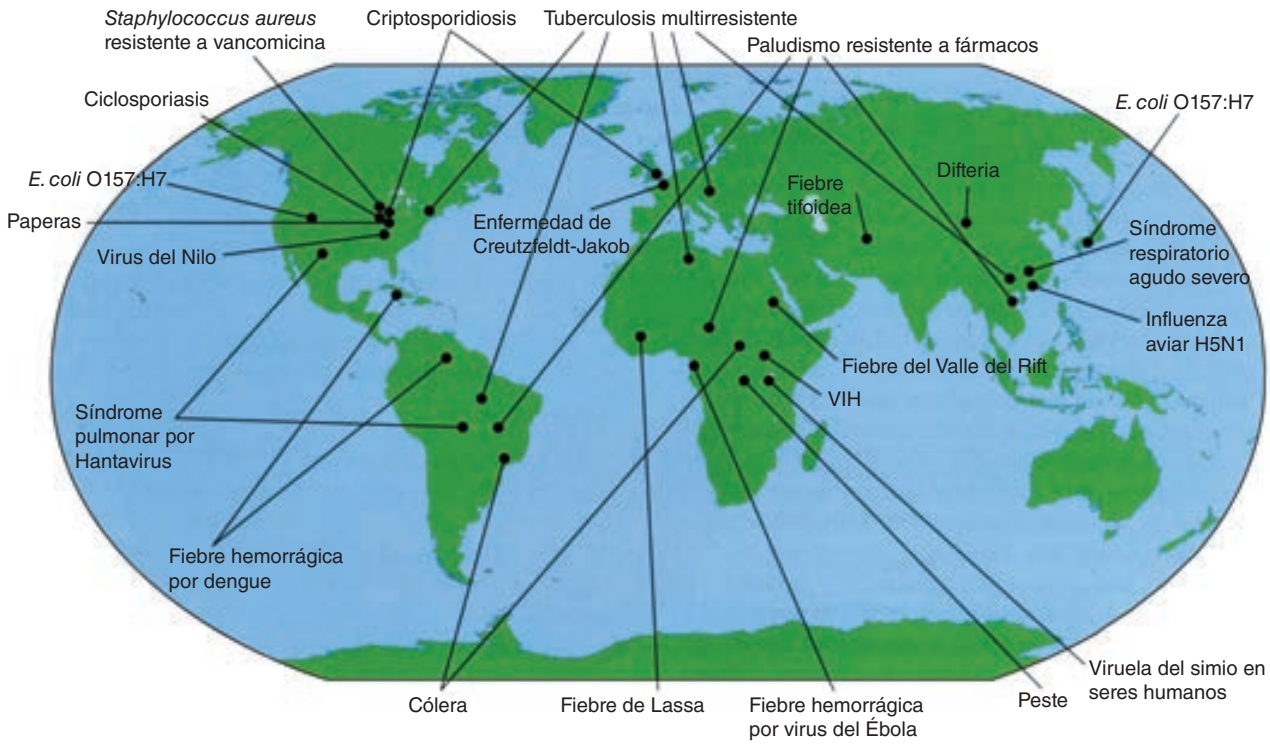


FIGURA 5-2. Ejemplos de enfermedades infecciosas en surgimiento o resurgimiento. Aunque se muestran infecciones como la causada por VIH en pocas localizaciones, en realidad están ampliamente diseminadas. (Reproducida con permiso de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott`s Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

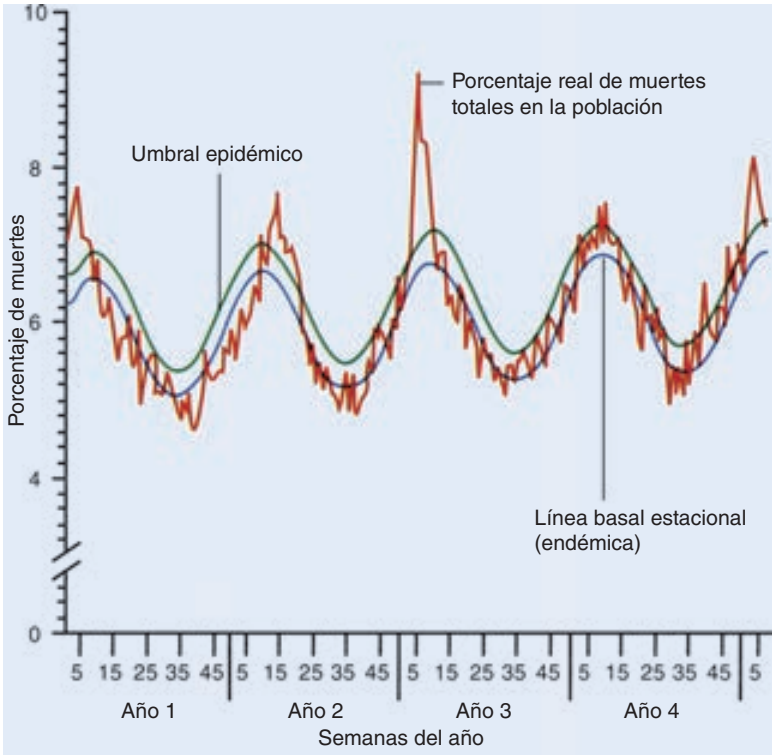


FIGURA 5-3. Las enfermedades endémicas pueden ser epidémicas. Ejemplo de la fluctuación anual de muertes por neumonía e influenza (expresada como porcentaje de todas las muertes). (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

nismos comunicables, la infección es mucho más común que la enfermedad, y los individuos infectados que en apariencia están sanos representan un papel importante en la propagación de la enfermedad. Las infecciones que no son evidentes o patentes se denominan **subclínicas** y en ocasiones al individuo se le conoce como **portador**. Este último término también se aplica a las situaciones en las que un agente infeccioso se establece como parte de la flora del paciente o causa una enfermedad crónica leve después de una infección aguda. Por ejemplo, la presencia clínicamente no evidente de *S. aureus* en las narinas anteriores se denomina **portación**, como ocurre en la infección crónica de la vesícula con *Salmonella* serotipo *Typhi* que puede ocurrir después de un ataque de tifoidea y producir excreción fecal del organismo durante años.

Con algunas enfermedades infecciosas como el sarampión, la infección se acompaña de manera invariable de manifestaciones clínicas de la enfermedad en sí. Estas manifestaciones facilitan el control epidemiológico, debido a que la existencia y grado de la infección en una comunidad son notorios. Los organismos asociados con largos periodos de incubación o altas frecuencias de infección subclínica, como el virus de inmunodeficiencia humana (SIDA) o virus de hepatitis B, pueden propagarse y contagiarse en una población durante largos periodos antes de que se reconozca la extensión del problema. Esto dificulta el control epidemiológico.

La infección puede producir poca o ninguna enfermedad

Los portadores pueden ser asintomáticos, pero infecciosos para otros

PERIODO DE INCUBACIÓN Y COMUNICABILIDAD

El periodo de incubación es el tiempo entre la exposición al organismo y la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad. En general, los organismos que se multiplican con rapidez y producen infecciones locales, como la gonorrea y la influenza, se asocian con periodos cortos de incubación (p. ej., 2-4 días). Las enfermedades como la fiebre tifoidea, que dependen de contagio hematógeno y multiplicación del organismo en órganos blanco distantes para producir síntomas, a menudo tienen periodos de incubación más largos (p. ej., 10 días a 3 semanas). Algunas enfermedades tienen periodos de incubación incluso más largos debido al tránsito lento del organismo infeccioso hacia el órgano blanco, como en la rabia, o por el lento crecimiento del organismo, como en la tuberculosis. Los periodos de incubación de un agente también pueden variar ampliamente dependiendo de la vía de adquisición y la dosis de infección; por ejemplo, el periodo de incubación para la infección por hepatitis B puede variar desde unas cuantas semanas hasta varios meses.

Los periodos de incubación van de unos cuantos días hasta varios meses

La comunicabilidad de una enfermedad en la que el organismo se arroja en las secreciones puede ocurrir principalmente durante el periodo de incubación. En otras infecciones, el curso de la enfermedad es corto, pero es posible que el hospedador excrete el organismo durante periodos extensos. Incluso en otros casos, los síntomas se relacionan más con la respuesta inmunitaria del hospedador que con la acción del organismo y, en consecuencia, es posible que el proceso de la enfermedad se amplíe más allá del periodo en el que el agente etiológico puede aislarse o contagiarse. Algunos virus pueden integrarse en el genoma del hospedador o sobrevivir mediante la replicación muy lenta en presencia de una respuesta inmunitaria. Tal estado de inactividad o de latencia se ejemplifica en los virus del herpes, y los organismos pueden surgir mucho después de la infección original y tener el potencial de infectar a otros.

CUADRO 5-1 Vías comunes de transmisión de la infección[a]

VÍA DE SALIDA	VÍA DE TRANSMISIÓN	EJEMPLO
Respiratoria	Inhalación de gotas en aerosol	Virus de influenza; tuberculosis
	Nariz o boca → mano u objeto → nariz	Resfriado común (rinovirus)
Salival	Transferencia salival directa (p. ej., beso)	Herpes oral-labial; virus Epstein-Barr; citomegalovirus
	Mordida de animal	Rabia
Gastrointestinal	Heces → mano → boca, heces, o ambos → objeto, agua o alimento → boca	Enterovirus; hepatitis A
	Heces → agua o alimento → boca	Salmonelosis; shigelosis
Cutánea	Secreción cutánea → aire → vías respiratorias	Varicela, viruela o viruela del simio
	Piel a piel	Virus del papiloma humano (verrugas); sífilis
Sanguínea	Transfusión o punción de aguja	Hepatitis B; infección por citomegalovirus; paludismo; VIH
	Piquete de mosquito	Paludismo; arbovirus
Secreciones genitales	Secreciones uretrales o cervicales	Gonorrea; herpes simple; *Chlamydia*
	Semen	Citomegalovirus
Orina	Orina → mano → catéter	Infecciones intrahospitalarias de vías urinarias
Ojos	Conjuntival	Adenovirus
Zoonótica	Mordida de animal	Rabia
	Contacto con osamentas animales	Tularemia
	Piquete de garrapata	Rickettsia; enfermedad de Lyme

[a] Los ejemplos citados son incompletos y en algunos casos existe más de una vía de transmisión.

La transmisión a otras personas puede ocurrir antes del inicio de la enfermedad

La infectividad y virulencia inherentes de un microorganismo también son determinantes significativos de las tasas de ataque de la enfermedad en una comunidad. En general, los organismos con elevada infectividad se contagian con más facilidad y aquellos con mayor virulencia tienen más probabilidad de causar enfermedad que infección subclínica. La dosis infecciosa de un organismo también varía según los diferentes microorganismos y, por ende, influye en la probabilidad de infección y desarrollo de la enfermedad.

VÍAS DE TRANSMISIÓN

Diversas infecciones transmisibles pueden adquirirse de otros individuos a través del contacto directo, por transmisión en aerosol de las secreciones infecciosas o por vía indirecta a través de objetos o materiales inanimados que estén contaminados. Algunas infecciones, como el paludismo, implican a un insecto como vector. Estas vías de contagio se conocen con frecuencia como **transmisión horizontal**, en contraste con la **transmisión vertical**, que es de la madre al feto. Las principales vías de transmisión horizontales de las enfermedades infecciosas se resumen en el **cuadro 5-1** y se analizan en el texto siguiente.

Transmisión horizontal = directa o indirecta, de una persona a otra
Transmisión vertical = de la madre al feto

Contagio por vías respiratorias

Muchas infecciones se transmiten a través de las vías respiratorias, a menudo por la formación de aerosoles con las secreciones respiratorias que son inhalados posteriormente por otro individuo. La eficiencia de este proceso depende en parte del grado y método de propulsión de las secreciones de la boca y nariz, el tamaño de las gotas en el aerosol y la resistencia del agente infeccioso a la desecación e inactivación a causa de la luz ultravioleta. En el aire en reposo, una partícula de 100 µm de diámetro requiere sólo segundos para caer una distancia equivalente a la altura de una habitación; una partícula de 10 µm permanece en el aire durante cerca de 20 minutos y las partículas más pequeñas se mantienen incluso más tiempo en el aire. Cuando se inhalan, las partículas con un diámetro de 6 µm o más por lo general quedan atrapadas en la mucosa de los cornetes nasales, en tanto que las partículas de 0.6 a 5.0 µm se adhieren a sitios de la mucosa en diversos niveles a lo largo de las vías respiratorias superiores e inferiores y pueden dar inicio a una infección. Estos "núcleos goticulares" son los más importantes en la transmisión de muchos patógenos respiratorios (p. ej., *M. tuberculosis*).

A menudo, las secreciones respiratorias se transmiten en las manos o en objetos inanimados (fomites) y pueden llegar de este modo a las vías respiratorias de otros individuos. Por ejemplo, el contagio del resfriado común puede implicar la transferencia de secreciones infecciosas de la nariz a la mano del individuo infectado, con transferencia a otras personas por medio del contacto mano a mano y, después, de mano a nariz en la confiada víctima.

Los núcleos goticulares son en general de menos de 6 µm de tamaño

Contagio por la saliva

Algunas infecciones, como el herpes simple y la mononucleosis infecciosa, pueden transferirse de manera directa mediante el contacto con saliva infectada a través del beso. La transmisión de secreciones infecciosas por contacto directo con la mucosa nasal o con la conjuntiva explica con frecuencia la rápida diseminación de agen-

tes, como el virus sincitial respiratorio y el adenovirus. En estos casos es posible reducir el riesgo de propagación por medio de medidas higiénicas simples, como lavarse las manos.
Lavarse las manos es de especial importancia

Contagio fecal-oral

El contagio fecal-oral implica propagación directa o de dedos a boca, el uso de heces humanas como fertilizante o la contaminación fecal de alimento o agua. Quienes manejan alimentos y que están infectados con un organismo transmisible por esta vía constituyen un peligro especial, en particular cuando sus prácticas de higiene personal son inadecuadas. Algunos virus diseminados a través de la vía fecal-oral infectan y se multiplican en las células bucofaríngeas y después se diseminan a otras partes del cuerpo para provocar infección. No obstante, los organismos que se propagan por esta vía por lo común se multiplican en las vías intestinales y pueden producir infecciones intestinales. Por ende, deben ser capaces de resistir el ácido del estómago, la bilis y las enzimas gástricas y del intestino delgado. Muchas bacterias y virus envueltos mueren rápidamente en estas condiciones, pero los miembros de las enterobacterias y los patógenos virales intestinales sin envoltura (p. ej., los virus entéricos) tienen más probabilidades de sobrevivir. Incluso con estos organismos, la dosis infecciosa en los pacientes con reducción o falta de ácido clorhídrico gástrico es, con frecuencia, mucho menor que en aquellas personas con acidez estomacal normal.
La reducción en ácido clorhídrico gástrico puede facilitar las infecciones entéricas

Transferencia de piel a piel

La transferencia de piel a piel ocurre con una variedad de infecciones en las que la piel es el portal de acceso, como la espiroqueta de la sífilis (*Treponema pallidum*), cepas de estreptococos del grupo A que causan impétigo y los hongos dermatófitos que causan tiña y pie de atleta. En la mayoría de los casos, es probable que esté implicada una cortadura inadvertida en el epitelio como entrada de la infección. Otras enfermedades pueden diseminarse a través de fomites, como toallas que se comparten o regaderas y pisos de baño que no se han limpiado en forma adecuada. En general, la transmisión de piel a piel ocurre por abrasiones en la epidermis, las cuales quizá pasen inadvertidas.
La sífilis, la tiña y el impétigo son ejemplos de transferencia piel a piel

Transmisión sanguínea

La transmisión sanguínea de la infección a través de insectos vectores requiere de un periodo de multiplicación o alteración dentro de un insecto vector antes de que el organismo pueda infectar a otro hospedador humano. Tal es el caso en el piquete de mosquito y la transmisión del parásito del paludismo. La transmisión directa de persona a persona a través de la sangre se ha vuelto cada vez más importante en la medicina moderna debido al uso de transfusiones sanguíneas y de productos de la sangre y el aumento en la autoadministración de drogas ilícitas por medio de inyecciones intravenosas o subcutáneas en las que se comparten equipos no esterilizados. Los virus de hepatitis B y C, al igual que el VIH, se transmitieron con frecuencia por esta vía antes de que se instituyeran pruebas de detección en sangre.
El abuso de drogas parenterales es uno de los principales factores de riesgo

Transmisión genital

La transmisión de enfermedades por vía genital ha surgido como uno de los problemas infecciosos más comunes y refleja los cambios en las costumbres sociales y sexuales. El contagio puede ocurrir entre una pareja sexual o de madre a lactante durante el parto. Uno de los principales factores en estas infecciones ha sido la persistencia, las elevadas tasas de portación asintomática y la frecuencia en la recurrencia de organismos como *Chlamydia trachomatis*, el citomegalovirus (CMV), el virus de herpes simple y *Neisseria gonorrhoeae*.
La portación asintomática y la recurrencia son comunes

Transmisión ocular

Las infecciones de la conjuntiva pueden ocurrir de manera epidémica o endémica; pueden ocurrir epidemias de adenovirus y conjuntivitis por *Haemophilus*, que son muy contagiosas. La enfermedad endémica principal es el tracoma, causado por *Chlamydia*, que sigue siendo una causa común de ceguera en países en desarrollo. Estas enfermedades se pueden transmitir por contacto directo a través de equipo oftalmológico o por secreciones transmitidas en las manos o en fomites como toallas.
Los fomites y los instrumentos oftalmológicos no esterilizados se asocian con la transmisión

Transmisión zoonótica

Las **infecciones zoonóticas** son por contagio de animales, donde tienen su reservorio natural, a humanos. Algunas zoonosis como la rabia se contraen en forma directa por la mordedura del animal infectado, en tanto que otras se transmiten por vectores, en especial artrópodos (p. ej., garrapatas, mosquitos). Muchas infecciones que contraen los seres humanos de los animales concluyen allí su ciclo, en tanto que en otros casos es posible que se transmitan entre personas una vez que la enfermedad se establece en la población; por ejemplo, la peste tiene un reservorio natural en los animales. Las infecciones en humanos contraídas por picadura de las pulgas de las ratas pueden producir neumonía que, entonces, puede transmitirse a otros individuos a través de la vía respiratoria por gotas en aerosol.
Zoonótico = de animales a humanos

Transmisión vertical

Ciertas enfermedades pueden transmitirse de madre a feto a través de la barrera placentaria. Este modo de transmisión involucra organismos como el virus de la rubéola que quizá esté en el torrente sanguíneo de la madre. Este modo de transmisión puede ocurrir en diferentes etapas del embarazo con distintos organismos. Otra forma de transmisión de madre a hijo ocurre por contacto durante el parto con los microorganismos, como en el caso de los estreptococos del grupo B, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, que colonizan la vagina. El virus de herpes simple y el CMV pueden contagiarse tanto a través de métodos verticales, ya que pueden estar presentes en la sangre, como por colonización del cuello del útero. El CMV también puede transmitirse a través de la leche materna, que es un tercer mecanismo de transmisión vertical.
La transmisión vertical puede ocurrir a través de la placenta, durante el parto o por medio de la leche materna

EPIDEMIAS

La caracterización de las epidemias y su reconocimiento en una comunidad implican diversas medidas cuantitativas y algunas definiciones epidemiológicas específicas. En términos epidemiológicos, la **infectividad** significa la tasa de ataque y se mide como la frecuencia con la que una infección se transmite cuando existe contacto entre el agente y un individuo susceptible. El **índice de enfermedad** de una infección puede expresarse como el número de personas que desarrollan el padecimiento dividido entre el total de personas infectadas. La **virulencia** de un agente puede estimarse como el número de casos fatales o graves por el número total de casos. La **incidencia**, que es el número de nuevos casos de una enfermedad dentro de un periodo específico, se describe como una proporción en la que el número de casos representa el numerador y el número de personas en la población bajo vigilancia es el denominador. En general esto se normaliza para reflejar un porcentaje de la población afectada. La **prevalencia**, que también se puede describir como una proporción, se emplea principalmente para indicar el número total de casos existentes en una población en riesgo en un momento específico.

Las tasas de incidencia y prevalencia generalmente se expresan como el número de casos por cada 100, 1 000 o 100 000 habitantes

Los prerrequisitos para la propagación de una epidemia de una persona a otra son un grado suficiente de infectividad para permitir que el organismo se contagie, suficiente virulencia para que un aumento en la incidencia de la enfermedad se vuelva evidente y un nivel suficiente de susceptibilidad en la población hospedadora para permitir la transmisión y amplificación del organismo infeccioso. De este modo, la extensión de una epidemia y su nivel de gravedad están determinados por las complejas interacciones entre parásito y hospedador. Los factores del hospedador, como la edad, predisposición genética y estado inmunológico, pueden influir en forma notable las manifestaciones de una enfermedad infecciosa. En conjunto con las diferencias en dosis de infección, estos factores son responsables en gran medida del amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad que se puede observar durante una epidemia.

La interacción entre hospedador y parásito determina el grado e intensidad de una epidemia

El efecto de la edad puede ser notable. Por ejemplo, en una epidemia de sarampión en una población aislada en 1846, la tasa de ataque para todas las edades promedió 75%; sin embargo, la tasa de mortalidad fue 90 veces mayor en niños menores de un año de edad (28%) que en aquellos de 1 a 40 años (0.3%). Por el contrario, en un brote de poliomielitis, la tasa de ataque de polio paralítico fue de 4% en niños de 0 a 4 años y de 20 a 40% en individuos de 5 a 50 años. El género puede ser un factor en las manifestaciones de la enfermedad; por ejemplo, la probabilidad de convertirse en portador crónico de hepatitis B es dos veces más alta para los varones que para las mujeres.

Las tasas de ataque e intensidad de la enfermedad pueden variar según la edad

La exposición previa de una población a un organismo puede alterar el estado inmunológico y la frecuencia de adquisición, la gravedad de la enfermedad clínica, y la duración de una epidemia. Por ejemplo, el sarampión es sumamente infeccioso y ataca a los miembros más susceptibles de una población expuesta. No obstante, la infección proporciona inmunidad vitalicia. Por ende, en poblaciones no inmunizadas en las que la enfermedad se mantiene en forma endémica, ocurren epidemias en intervalos de aproximadamente tres años cuando ha nacido un número suficiente de hospedadores no inmunizados como para permitir una transmisión rápida entre ellos. Cuando se restablece una población inmunizada suficiente, el contagio epidémico se bloquea y, de nuevo, la enfermedad se vuelve endémica. Cuando la inmunidad es breve o incompleta, las epidemias pueden continuar durante décadas, si no se controla el modo de transmisión, lo cual explica la epidemia actual de gonorrea.

El estado inmunológico de una población influye en el comportamiento de la epidemia

La exposición prolongada y generalizada a un patógeno durante generaciones anteriores produce por selección natural un mayor grado de inmunidad genética innata en una población; por ejemplo, la exposición generalizada de las poblaciones urbanas de Occidente a la tuberculosis durante los siglos XVIII y XIX confirió un mayor grado de resistencia que entre la progenie de poblaciones rurales o aisladas en un sentido geográfico. Por ejemplo, la enfermedad se propagó de manera rápida y en forma grave cuando apareció por primera vez entre los indígenas de América. Un ejemplo todavía más destacado tiene que ver con la resistencia a las formas más graves de paludismo que confiere el rasgo de las células falciformes a las personas de origen africano occidental (véase capítulo 50). Estos ejemplos son casos explícitos de selección natural, proceso que explica las muchas diferencias en inmunidad racial.

La inmunidad en la población influye en el contagio

En ocasiones surge una epidemia por un organismo contra el que la inmunidad está esencialmente ausente en una población y porque tiene una mayor virulencia o parece tenerla debido a la falta de inmunidad. Cuando tal microorganismo es sumamente infeccioso, la enfermedad que causa puede volverse pandémica y generalizarse a todo el mundo. Un ejemplo perfecto de esta situación es la aparición de una nueva variedad antigénica importante del virus de la influenza A contra el que existe poca o ninguna inmunidad cruzada proveniente de las epidemias recientes con otras cepas. La pandemia de influenza de 1918-1919 fue responsable de más muertes que la Primera Guerra Mundial (más de 20 millones de personas). Pandemias subsiguientes, pero menos graves, han ocurrido a intervalos debido al desarrollo de cepas del virus de influenza que presentan cambios antigénicos importantes (véase capítulo 9). Otro ejemplo, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ilustra los mismos principios, pero también refleja los cambios en el comportamiento ecológico y social de los seres humanos.

La aparición repentina de "nuevos" agentes puede resultar en un contagio pandémico

Uno de los principales aspectos de las enfermedades epidémicas graves es su frecuente asociación con la pobreza, la desnutrición, los desastres y la guerra. La asociación es multifactorial e incluye hacinamiento, alimentos y agua contaminados, un aumento en los artrópodos que son parásitos de los humanos, y la reducción en la inmunidad que puede acompañar a la desnutrición grave o ciertos tipos de estrés crónico. De igual manera, el hacinamiento y la falta de personal en los centros de cuidado diurno o en las instituciones para personas con discapacidades mentales se puede asociar con epidemias de infecciones.

Los factores sociales y ecológicos determinan aspectos de las enfermedades epidémicas

En años recientes se ha estado prestando cada vez más atención a las epidemias infecciosas intrahospitalarias. Los hospitales no están inmunes a las enfermedades epidémicas que ocurren en la comunidad y la asociación de personas o de pacientes infectados con aquellos individuos que están inusualmente susceptibles debido a una enfermedad crónica, terapia inmunosupresora, o uso de catéteres y sondas vesicales, intratraqueales o intravasculares, provoca brotes epidémicos. El control depende de las técnicas del personal médico, higiene de la institución y vigilancia eficiente.
Intrahospitalario = adquirido en el hospital

Control de epidemias

El primer principio del control es el reconocimiento de la existencia de una epidemia. A veces este reconocimiento es inmediato debido a la alta incidencia de la enfermedad, pero a menudo la evidencia se obtiene de actividades de vigilancia continua, como los informes rutinarios a las secretarías o departamentos de salud y registros de ausentismo escolar y laboral. Es obligatorio identificar al agente causal e iniciar los estudios para determinar la vía de transmisión (p. ej., envenenamiento por alimentos).
La vigilancia es la clave para el reconocimiento de una epidemia

Después deben adoptarse medidas para controlar el contagio y el desarrollo de infección adicional. Estos métodos incluyen: (1) bloquear en lo posible la vía de transmisión (p. ej., mejorar la higiene en la preparación de alimentos o controlar los artrópodos); (2) identificar, tratar y, en caso necesario, aislar a los individuos infectados y a los portadores; (3) elevar el nivel de inmunidad en la población no afectada a través de inmunización; (4) utilizar en forma selectiva la profilaxis farmacológica para los sujetos o poblaciones en riesgo específico de infección, como en las epidemias de infección por meningococo, y (5) corregir las condiciones como el hacinamiento o la contaminación de los acuíferos que han conducido a la epidemia o que han facilitado la transferencia.
Las medidas de control pueden variar de manera amplia

PRINCIPIOS GENERALES DE INMUNIZACIÓN

La inmunización es el método más eficaz para dar protección a los individuos y comunidades contra muchas enfermedades epidémicas. La inmunización puede ser activa, con estimulación de los mecanismos inmunitarios del organismo a través de la administración de una vacuna, o pasiva, a través de la administración de plasma o globulina que contenga anticuerpos preformados contra un agente específico. La inmunización activa con organismos vivos atenuados produce en general una enfermedad subclínica o leve que se asemeja a un grado limitado a la enfermedad que se quiere prevenir. Las vacunas de organismos vivos proporcionan en general inmunidad humoral tanto local como duradera. Las vacunas con organismos muertos o con subunidades de éstos, como la vacuna de la influenza y el toxoide tetánico, proporcionan inmunogenicidad sin infectividad. En general implican una mayor cantidad de antígeno que las vacunas con microorganismos vivos y deben administrarse por vía parenteral con dos o más inyecciones espaciadas y refuerzos posteriores para producir y mantener un nivel satisfactorio de anticuerpos. En general, la inmunidad se desarrolla con más rapidez en el caso de las vacunas de organismos vivos, pero en pacientes con supresión de la respuesta inmunitaria puede presentarse una enfermedad explícita debido a la vacuna misma. Las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas en general durante el embarazo debido al riesgo de infección y daño al feto. Los avances recientes en biología molecular y química de las proteínas han traído consigo una mayor sofisticación en la identificación y purificación de agentes inmunizantes específicos y epítopes y en la preparación y purificación de anticuerpos específicos para la protección pasiva. De este modo, la inmunización se está aplicando a un rango más amplio de infecciones.

La profilaxis o terapia de algunas infecciones puede lograrse o servirse de la inmunización pasiva. Este procedimiento implica la administración de anticuerpos preformados obtenidos de seres humanos, derivados de animales inmunizados activamente con el agente o producidos por técnicas de hibridoma. El antisuero animal induce respuestas inmunitarias a sus globulinas que producen la depuración de los anticuerpos transferidos de manera pasiva en el curso de cerca de 10 días y tienen el riesgo de reacciones de hipersensibilidad como la enfermedad del suero y anafilaxia. Los anticuerpos humanos son menos inmunógenos y se pueden detectar en la circulación durante varias semanas después de su administración. En general están disponibles dos tipos de preparaciones con anticuerpos humanos. La globulina sérica inmune (gammaglobulina) es la fracción de inmunoglobulina G del plasma de un gran grupo de donadores que contiene anticuerpos para muchos agentes infecciosos. Las globulinas hiperinmunes son preparaciones de anticuerpos purificados provenientes de la sangre de sujetos con valores elevados de anticuerpos hacia una enfermedad específica que son resultado de exposición natural o de inmunización; ejemplos de éstas son la globulina inmune de la hepatitis B, la globulina inmune de la rabia y la globulina inmune humana del tétanos. Los detalles sobre el uso de estas globulinas pueden consultarse en los capítulos que discuten las enfermedades en cuestión. El anticuerpo pasivo es más eficaz cuando se da al inicio del periodo de incubación.
La inmunización pasiva tiene un efecto temporal

CONCLUSIONES

Es evidente que la epidemiología es la piedra angular para entender todas las enfermedades infecciosas. Cuando se aplican con inteligencia, sus principios sirven para comprender la naturaleza y propagación del patógeno, facilitar su reconocimiento y sugerir medios de control. Es posible que esto último implique maniobras terapéuticas diversas, prevención a través de quimioprofilaxis o inmunización selectiva, implementación de controles ambientales y educación pública. Estos abordajes varían según los agentes específicos, pero el conocimiento de su utilidad es sumamente importante, ya sea que se trate con un solo paciente enfermo o con toda una comunidad.

PARTE II

Virus patógenos

Nafees Ahmad
C. George Ryan
W. Lawrence Drew

Naturaleza de los virus **CAPÍTULO 6**

Patogénesis de la infección viral **CAPÍTULO 7**

Antimicrobianos antivirales y resistencia **CAPÍTULO 8**

Influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus y otros virus respiratorios **CAPÍTULO 9**

Virus de las paperas, sarampión, rubéola y otros exantemas de la infancia **CAPÍTULO 10**

Poxvirus **CAPÍTULO 11**

Enterovirus **CAPÍTULO 12**

Virus de la hepatitis **CAPÍTULO 13**

Herpesvirus **CAPÍTULO 14**

Virus de la diarrea **CAPÍTULO 15**

Virus transmitidos por artrópodos y otros virus zoonóticos **CAPÍTULO 16**

Rabia **CAPÍTULO 17**

Retrovirus: virus linfotrópico T humano, virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida **CAPÍTULO 18**

Virus del papiloma y del polioma **CAPÍTULO 19**

Infecciones virales persistentes del sistema nervioso central **CAPÍTULO 20**

CAPÍTULO 6

Naturaleza de los virus

(Un virus es) "una mala noticia envuelta en una cubierta de proteína".

—Peter Medawar

Un virus es un conjunto de genes, compuestos de DNA o RNA, empacados en un recubrimiento que contiene proteínas. Algunos virus también tienen una membrana de lípidos de doble capa externa al recubrimiento a la que se llama envoltura. La partícula viral completa resultante se denomina **virión**. Los virus tienen un requisito obligado de crecimiento intracelular y una fuerte dependencia de los componentes estructurales y metabólicos de la célula hospedadora. Debido a esto, también se hace referencia a los virus como parásitos intracelulares obligados. Los virus no tienen núcleo, citoplasma, mitocondrias u otros organelos celulares. Los virus que infectan a los humanos se denominan **virus humanos**, pero se consideran junto con la clase general de **virus animales**; los virus que infectan a las bacterias se llaman **bacteriófagos** (fagos, para abreviar) y los virus que infectan a las plantas se califican como **virus vegetales.**

Un virus es un parásito intracelular compuesto de DNA o RNA y de un recubrimiento proteico; en algunos casos, cuentan con una envoltura externa de lipoproteínas

La reproducción viral requiere que una partícula viral infecte a una célula hospedadora apropiada y que programe a la maquinaria celular para que sintetice los componentes virales que se necesitan para el ensamblaje de viriones nuevos, normalmente llamados **viriones progenie** o **virus hijos**. La célula hospedadora infectada puede producir desde cientos a cientos de miles de viriones nuevos, por lo general ocasionando la muerte celular. El daño a los tejidos provocado por esta muerte celular explica la patología de muchas de las enfermedades virales en los humanos. Muchos de estos virus ocasionan una **infección viral aguda** seguida de una depuración viral. En algunos casos, la célula infectada sobrevive, lo que ocasiona una **producción viral persistente** y una **infección crónica** que puede permanecer asintomática, producir un estado patológico crónico o conducir a una reincidencia de la infección.

En algunas circunstancias, un virus no logra reproducirse y, en vez de ello, ingresa en un estado latente (denominado **lisogenia** en el caso de los bacteriófagos) del cual puede reactivarse más adelante. Una posible consecuencia de la presencia de un genoma viral en estado latente es un nuevo genotipo para la célula. Algunas determinantes de virulencia bacteriana y algunas malignidades de las células animales son ejemplos de los efectos genéticos de un virus latente. En apariencia, los vertebrados han tenido que coexistir con los virus durante un largo tiempo, ya que han desarrollado el sistema especial inespecífico del interferón, que opera en conjunción con el sistema inmune altamente específico en el combate de las infecciones virales.

Algunos virus, en lugar de reproducirse, entran en un estado latente a partir del cual pueden reactivarse más adelante

Existen dos clases de agentes infecciosos que son estructuralmente más simples que los virus, a saber, viroides y priones. Los **viroides** son moléculas infecciosas circulares de RNA que carecen de cubiertas proteicas; son responsables de una multitud de enfermedades vegetales. Los **priones**, que en apariencia carecen de genes y se componen únicamente de proteínas, son los agentes que parecen ser los responsables de las encefalopatías espongiformes transmisibles y hereditarias tales como la tembladera en las ovejas; encefalopatía espongiforme bovina en el ganado vacuno; y kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker en los humanos.

Los viroides vegetales son moléculas infecciosas de RNA

Los priones son moléculas de proteína que pueden ocasionar encefalopatías espongiformes

ESTRUCTURA VIRAL

Los virus son aproximadamente 100 a 1 000 veces más pequeños que las células a las que infectan. Los virus más pequeños, los **tamaño virión** (parvovirus), tienen cerca de 20 nm de diámetro (1 nm = 10^{-9} m), mientras que los virus humanos de mayor tamaño (poxvirus) tienen un diámetro aproximado de 300 nm (**figura 6-1**) y coinciden con el tamaño de las células bacterianas más pequeñas (*Chlamydia* y *Mycoplasma*). Por esto, los virus normalmente pasan a través de los filtros diseñados para atrapar bacterias y, en principio, esta propiedad puede utilizarse como evidencia de etiología viral.

Los virus varían en tamaño de 20 a 300 nm de diámetro

La estructura básica de todos los virus coloca al genoma de ácidos nucleicos (DNA o RNA) dentro de una cubierta proteica llamada **cápside**. Algunos virus humanos están envueltos por otra membrana de lípidos o **envoltura**, que por lo general se adquiere a partir de la membrana citoplásmica de la célula infectada durante

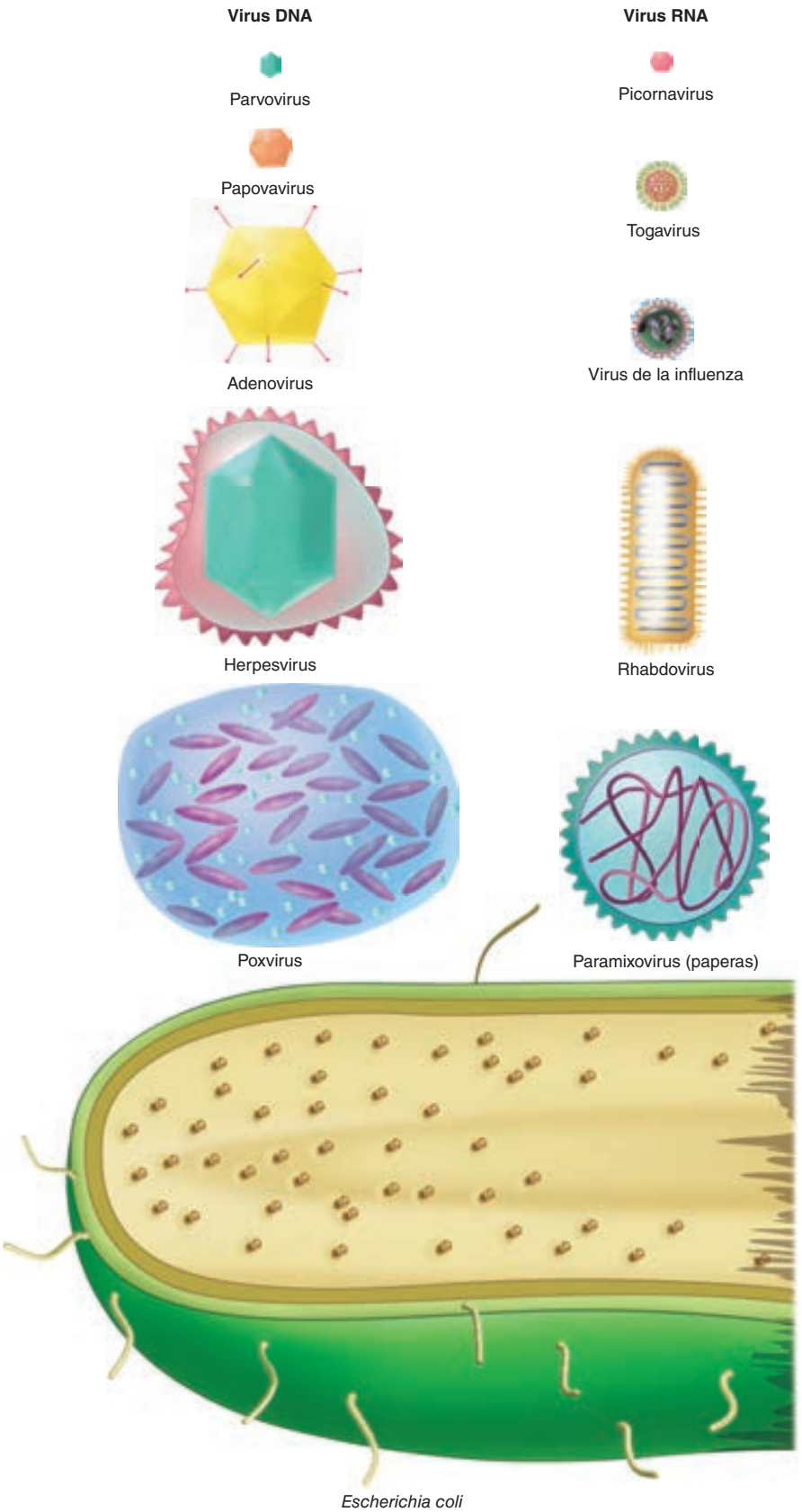


FIGURA 6-1. Comparación entre el tamaño de los virus y de otros microbios. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

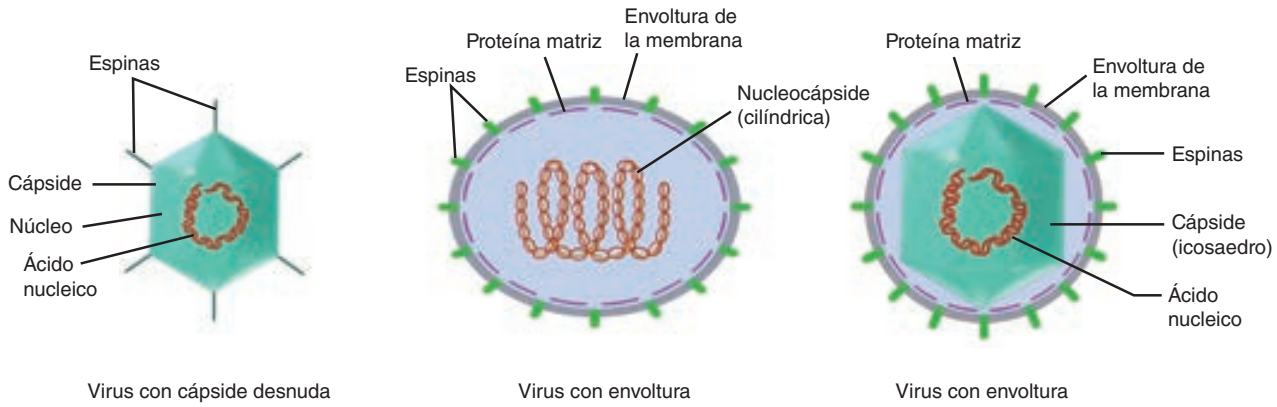


FIGURA 6-2. Dibujo esquemático de dos tipos básicos de viriones. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

su liberación de la célula. Los virus no envueltos tienen una cápside externa definida y se les denomina **virus con cápside desnuda**. Los genomas de los virus con envoltura forman un complejo proteico y una estructura llamada **nucleocápside**, que a menudo se encuentra rodeada por una proteína **matriz** que funge como puente entre la nucleocápside y la parte interna de la membrana viral. Las estructuras de proteínas o glucoproteínas llamadas **espinas** (o **espículas**), que a menudo sobresalen de la superficie de las partículas virales, están implicadas en el contacto inicial con las células. Estas características básicas de diseño se ilustran de manera esquemática en la **figura 6-2** así como en las micrografías electrónicas de las **figuras 6-3A-C** y **6-4**.

Los virus con cápside desnuda tienen un genoma de ácidos nucleicos con una cubierta de proteínas

Los virus con envoltura tienen una nucleocápside (complejo ácido nucleico-proteína) empaquetado en una envoltura de lipoproteína

A menudo, los virus tienen protrusiones superficiales llamadas espinas o espículas

La cubierta proteica que forma la cápside o nucleocápside asume una de dos formas básicas: cilíndrica (helicoide) o esférica (icosaedro). Algunos de los bacteriófagos más complejos combinan estas dos formas básicas. Ejemplos de estas tres categorías estructurales pueden observarse en las micrografías electrónicas de la figura 6-3.

Dos formas básicas: cilíndrica (helicoide) y esférica (icosaedro)

La cápside o envoltura de los virus sirve: (1) para proteger el genoma de ácido nucleico de daños durante el paso extracelular del virus de una célula a otra, (2) para ayudar en el proceso de ingreso a la célula y (3) en algunos casos, para empaquetar enzimas esenciales para los primeros pasos del proceso de infección.

La cubierta externa es protectora y auxilia el ingreso y el empaquetamiento

En general, el genoma de ácidos nucleicos de un virus es cientos de veces más largo que la dimensión más larga del virión completo. Se sigue que el genoma viral debe encontrarse enormemente condensado durante el proceso de ensamblaje del virión. En el caso de virus con cápside desnuda, esta condensación se logra mediante la asociación del ácido nucleico viral con proteínas básicas codificadas por el virus para formar el **núcleo** del virus (figura 6-2). En el caso de los virus con envoltura, la formación de la nucleocápside sirve para condensar el genoma viral de ácidos nucleicos. El virión también puede contener ciertas enzimas esenciales, proteínas accesorias/reguladoras o ambas codificadas por el virus.

Los ácidos nucleicos deben condensarse durante el ensamblaje del virión

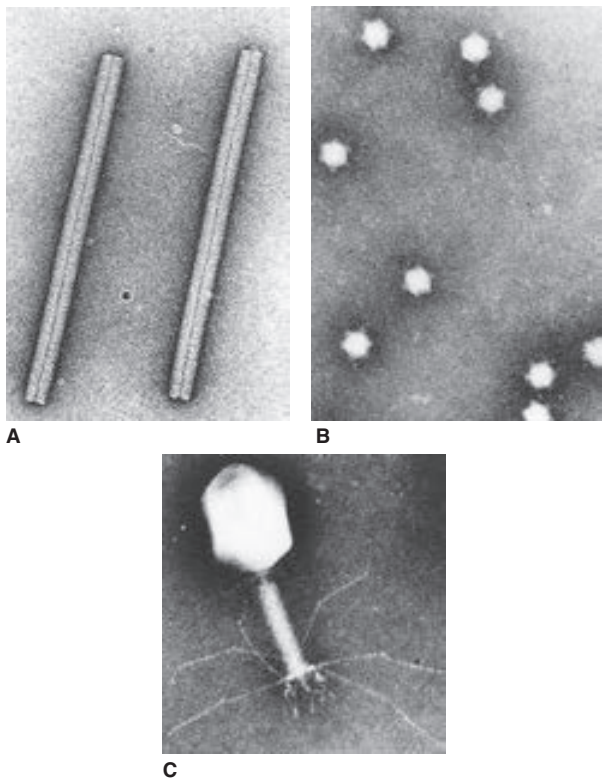


FIGURA 6-3. Tres diseños virales básicos. A. Virus del mosaico del tabaco. **B.** Bacteriófago ϕX174. **C.** Bacteriófago T4. (Cortesía del Dr. Robley C. Williams.)

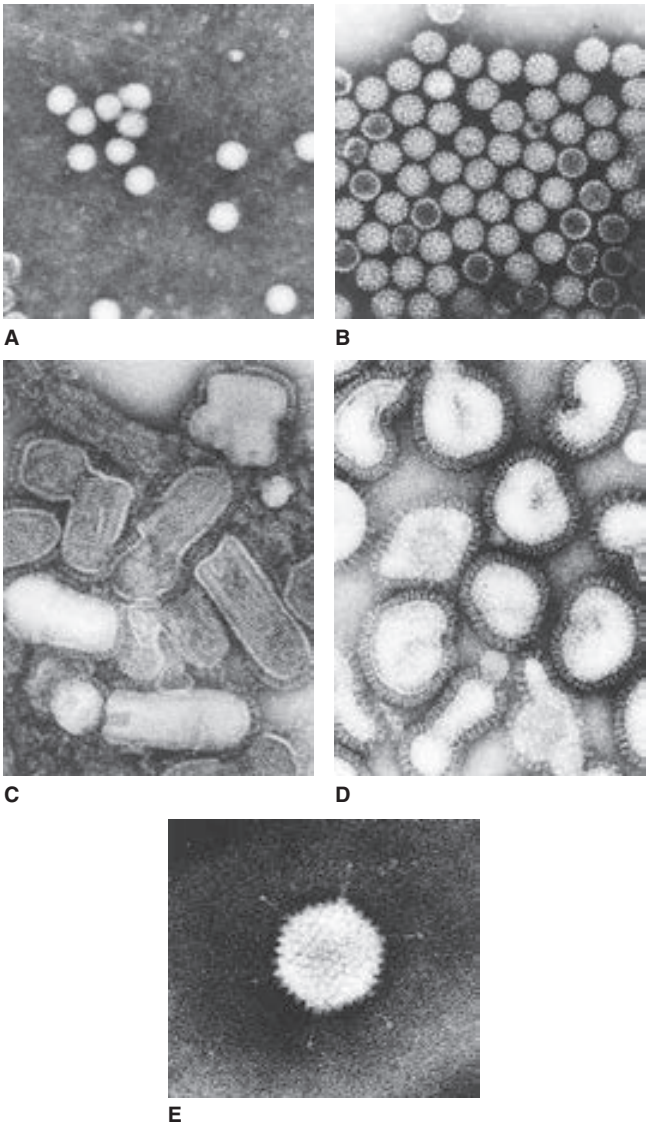


FIGURA 6-4. Virus humanos/animales representativos. **A.** Poliovirus. **B.** Virus simio 40. **C.** Virus de la estomatitis vesicular. **D.** Virus de la influenza. **E.** Adenovirus. (Cortesía del Dr. Robley C. Williams.)

ESTRUCTURA GENÓMICA

Los genomas virales pueden constituirse de RNA o DNA y también pueden ser de cadena o hebra sencilla o doble. Los virus RNA pueden ser ya sea de sentido positivo (identificado con un +) (polaridad del mRNA) o de sentido negativo (–) (complementario o antisentido del mRNA), de doble cadena (una hebra + y la segunda hebra –) o ambisentido (polaridad tanto + como – en una misma hebra). Aunque los genomas de RNA de la mayoría de los virus son lineales, algunos virus RNA también pueden tener genomas segmentados (varios segmentos o trozos de RNA), en los que cada segmento es responsable de la codificación de una proteína.

Los genomas de los virus pueden ser de RNA o DNA, pero no de ambos

Los genomas de DNA o RNA pueden ser de cadena sencilla o cadena doble

El genoma de DNA de los virus puede constituir genomas tanto lineales como circulares. La mayoría de los virus contienen una sola copia de su genoma, a excepción de los rotavirus, que contienen dos copias idénticas de su genoma y, por ende, son diploides. Unos cuantos genomas virales (picornavirus, virus de la hepatitis B y adenovirus) contienen proteínas enlazadas en forma covalente a los extremos de las cadenas de RNA o DNA que son residuos del proceso de replicación. La diversidad estructural entre los virus es más evidente al considerarse la constitución de los genomas virales.

Los genomas pueden ser lineales o circulares

Algunos genomas son segmentados

ESTRUCTURA DE LA CÁPSIDE

Estructura de la subunidad de las cápsides

Las cápsides o nucleocápsides son proteínas específicas codificadas por el virus que protegen al genoma y les dan forma a los virus. Las cápsides de todos los virus están compuestas de diversas copias de uno o, como máximo, varios tipos distintos de subunidades proteicas. Este hecho proviene de dos consideraciones fundamentales: (a) todos los virus codifican sus propias proteínas de cápside y aun si la capacidad total de codificación del genoma se utilizase para especificar una sola proteína gigante para la cápside, la proteína no sería del tamaño suficiente para encapsular el genoma de ácido nucleico. Así, se requieren múltiples copias de la proteína y, de hecho, el virus esférico más sencillo contiene 60 subunidades proteicas idénticas. (b) Los virus son estructuras tan simétricas que no es raro visualizarlos con cápside desnuda en el microscopio electrónico en una disposición cristalina (p. ej., el virus simio 40 de la **figura 6-4B**). La manera más sencilla para construir una estructura simétrica regular a partir de subunidades proteicas irregulares es seguir las reglas de la cristalografía y formar un agregado que involucra muchas copias idénticas de las subunidades, en la que cada subunidad tiene la misma relación con sus vecinas y con toda otra subunidad.

Las cápsides y nucleocápsides se componen de múltiples copias de moléculas de proteína en una disposición cristalina

La presencia de muchas subunidades proteicas idénticas en cápsides virales o la existencia de muchas espículas idénticas en la membrana de los virus con envoltura tienen implicaciones importantes para la adsorción, hemaglutinación y reconocimiento de los virus por parte de los anticuerpos neutralizantes. Existen dos arquitecturas principales: cilíndrica (simetría helicoidal) y esférica (simetría icosaédrica o cúbica).

Arquitectura cilíndrica (helicoidal)

Una forma cilíndrica es la estructura más sencilla para una cápside o nucleocápside. El primer virus que se cristalizó y estudió en detalle estructural fue un patógeno vegetal, el virus del mosaico del tabaco (TMV) (figura 6-3A). La cápside del TMV tiene la forma de un bastón o cilindro, con el genoma de RNA enroscado como hélice en su interior. La cápside se compone de diversas copias de un único tipo de subunidad proteica dispuesto en una hélice comprimida, que coloca a cada subunidad en un mismo microambiente. A causa de la disposición en hélice de las subunidades, es frecuente que se diga que los virus con este tipo de diseño tienen simetría helicoidal. Aunque se sabe menos acerca de la arquitectura de los virus humanos con simetría helicoidal, es probable que su estructura siga el mismo patrón general que la del TMV. Así, lo más probable es que

CUADRO 6-1 Clasificación de virus RNA humanos

FAMILIA	ESTRUCTURA DEL VIRIÓN	ESTRUCTURA GENÓMICA Y PESO MOLECULAR	MIEMBROS REPRESENTATIVOS
Picornavirus	Cúbico, desnudo	cu lineal (+) ($2–3 \times 10^6$); proteína unida	Enterovirus humanos: poliovirus, coxsackievirus, echovirus; rinovirus; virus de la fiebre aftosa bovina; hepatitis A
Arenavirus	Helicoidal, con envoltura	2 segmentos lineales de cu (+/–) (3×10^6)	Virus de Lassa; virus de la coriomeningitis linfocítica (ratones)
Calicivirus	Cúbico, con envoltura	cu lineal (+) (2.6×10^6)	Virus del exantema vesicular (porcino); virus tipo Norwalk en humanos
Rhabdovirus	Helicoidal, con envoltura	cu lineal (–) ($3–4 \times 10^6$)	Virus de la rabia; virus de la estomatitis vesicular (bovina)
Retrovirus	Cúbico, con envoltura	cu lineal (+), diploide ($3–4 \times 10^6$)	Virus tumorales RNA en ratones, aves y gatos; virus ovino Visna; virus de inmunodeficiencia humana (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), virus linfotrópico humano de células T (leucemia de células T del adulto)
Togavirus	Cúbico, con envoltura	cu lineal (+) (4×10^6)	Alfavirus: virus de las encefalitis equinas del Oeste y del Este, virus de la encefalitis equina de Venezuela, virus Chikungunya; Flavivirus: virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis de San Luis, virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis japonesa B; Rubivirus: virus de la rubéola
Ortomixovirus	Helicoidal, con envoltura	8 segmentos lineales de cu (–) (5×10^6)	Virus de la influenza A, B y C humana, porcina, equina y aviar
Coronavirus	Helicoidal, con envoltura	cu lineal (+) ($5–6 \times 10^6$)	Virus respiratorios humanos; virus de la diarrea bovina (en terneros); virus entérico porcino; virus de hepatitis murina (del ratón)
Filovirus	Helicoidal, con envoltura	cu lineal (–) (5×10^6)	Virus Marburg y Ébola
Bunyavirus	Helicoidal, con envoltura	3 segmentos lineales de cu (+/–) (6×10^6)	Virus del valle de Rift; virus bunyamwera; hantavirus
Paramixovirus	Helicoidal, con envoltura	cu lineal (–) ($6–8 \times 10^6$)	Paperas; sarampión; virus de parainfluenza, virus sincitial respiratorio
Reovirus	Cúbico, desnudo	10 segmentos lineales de cd (15×10^6)	Reovirus humanos; orbivirus; virus de la garrapata de Colorado; rotavirus humanos

cu, cadena única; cd, cadena doble

las nucleocápsides de los virus de la influenza, de las paperas, de la rabia y de los poxvirus (**cuadro 6-1**) estén construidas con una disposición helicoidal de subunidades proteicas en cercana asociación con el genoma de ácidos nucleicos.

Las moléculas proteicas de las cápsides de los virus cilíndricos están dispuestas en una hélice

Arquitectura esférica (icosaédrica)

De manera similar, la construcción de un virus de forma esférica (icosaedro) implica el empaquetamiento de muchas subunidades idénticas, pero en este caso, las subunidades se colocan en la superficie de un sólido geométrico denominado **icosaedro**. Un icosaedro tiene 12 vértices, 30 lados y 20 facetas triangulares (**figura 6-5**). Debido a que el icosaedro pertenece al grupo de simetría que los cristalógrafos denominan cúbico, se dice que los virus de forma esférica tienen simetría cúbica. (Note que el término **cúbico**, como se utiliza en este contexto, no tiene nada que ver con la forma familiar denominada cubo.)

Los virus esféricos exhiben simetría icosaédrica

Al observarse en un microscopio electrónico, muchos virus con cápside desnuda y algunas nucleocápsides aparecen como partículas esféricas con una topología superficial que los hace ver como si estuviesen compuestos de subunidades idénticas en forma de pelotas (figura 6-4B y E). Estas estructuras visibles se denominan **subunidades morfológicas** o **capsómeros**. Por lo general, un capsómero está compuesto de 5 o 6 moléculas individuales de proteína, cada una denominada **subunidad estructural** o **protómero**. En el virus más sencillo con simetría cúbica, se colocan cinco protómeros en cada uno de los 12 vértices del icosaedro como se muestra en la figura 6-5 a fin de formar un capsómero llamado **pentámero**. En este caso, la cápside está compuesta de 12 pentámeros o de un total de 60 protómeros. Observe que en el caso de la simetría helicoidal, esta disposición coloca a cada protómero en el mismo microambiente que cada uno de los demás protómeros.

Los capsómeros son estructuras superficiales compuestas de cinco o seis moléculas de proteína

A fin de adaptarse a la cavidad más amplia que requieren los virus con genomas de mayor tamaño, las cápsides contienen muchos

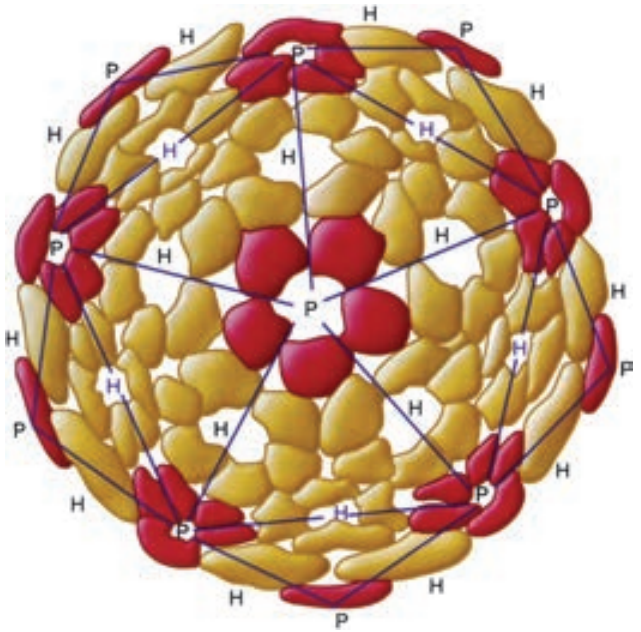


FIGURA 6-5. Diagrama de un icosaedro donde se muestran 12 vértices, 20 facetas y 30 lados. Las pelotas de color indican la posición de los protómeros que forman un pentámero en el icosaedro. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

más protómeros. Estos virus se basan en una variación del icosaedro básico donde la construcción implica una mezcla de pentámeros y hexámeros más que de sólo pentámeros. Una descripción detallada de este nivel superior de estructura viral se encuentra más allá del alcance del presente texto. En la **figura 6-6** se muestran ejemplos de cápsides icosaédricas.

■ Estructuras superficiales especiales

Muchos virus tienen estructuras que sobresalen de la superficie del virión. En casi todos los casos, estas estructuras son de importancia para los dos pasos iniciales de la infección: adsorción y penetración. El ejemplo más espectacular de este tipo de estructura es la cola de algunos bacteriófagos (figura 6-3C) que actúa como conducto para la transferencia del genoma al interior de la célula. Otros ejemplos de las estructuras de la superficie incluyen las espinas o espículas del adenovirus (figura 6-4E) y las espinas de glucoproteína que se encuentran en la membrana de los virus con envoltura (véase el virus de la influenza en la figura 6-4D). Es casi seguro que incluso los virus sin extensiones superficiales evidentes contengan proyecciones cortas que, al igual que las espinas más evidentes, estén implicadas en la unión específica del virus a la superficie celular.

Las estructuras superficiales son de importancia para la adsorción y la penetración

■ Estructura de la envoltura

Muchos virus humanos contienen una membrana externa de lípidos de dos capas que se deriva de las membranas celulares, principalmente de la membrana plasmática, pero también, en algunos casos, de las membranas citoplásmicas o nucleares. La capa de lípidos de la envoltura de la membrana viral contiene glucoproteínas llamadas "espigas", peplómeros" o "proteínas de envoltura viral". Las espigas de la cubierta se unen al receptor de las células hospedadoras, ayudan a la membrana de la cubierta del virus a fusionarse con la membrana celular de las células hospedadoras y actúan como antígeno principal contra el cual el hospedador organiza la respuesta inmunitaria para el reconocimiento del virus. Los virus con envoltura contienen otra proteína, la proteína matriz, que funge como puente entre la nucleocápside y la membrana interna de la envoltura (figura 6-2). En la **figura 6-7** se muestran ejemplos de virus con envoltura con simetría tanto helicoidal (figura 6-7A y B) como cúbica (figura 6-7C y D).

Las envolturas virales son membranas de lípidos de dos capas que contienen glucoproteínas o espinas codificadas por el virus

Los virus con envoltura son más sensibles a los detergentes, solventes, etanol, éter y calor si se comparan con los virus desnudos (con cápside desnuda), cuya capa externa es una cápside proteica. Tanto las glucoproteínas de la envoltura como las espículas de los virus con cápside desnuda se convierten en antígenos después de la infección y el hospedador monta respuestas inmunitarias tanto mediadas por la célula como humorales para la eliminación de las células infectadas por el virus y de los virus no unidos a células, respectivamente. Estos antígenos determinan los serotipos virales basados en la variación antigénica y son tipoespecíficos como los serotipos 1, 2 y 3 de poliovirus. Los serotipos virales tienen reactividad cruzada pero, a menudo, poca protección cruzada. Los serotipos virales surgen a causa de las variaciones antigénicas que permiten que los virus escapen de la respuesta inmunitaria preexistente.

Las glucoproteínas de la envoltura, así como las proteínas de la superficie de los virus de cápside desnuda, se unen con los receptores de las células hospedadoras para el ingreso del virus

CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS

La clasificación de los virus ha avanzado a un menor ritmo que la de otros microorganismos. El *International Committee for Taxonomy of Viruses* (ICTV; Comité Internacional de Taxonomía de los Virus) tomó en cuenta diversas propiedades, incluyendo viriones, genoma, proteínas, envoltura, replicación y propiedades físicas y biológicas. Con base en estas propiedades, las familias virales se designan con el sufijo –viridae (como en el caso de Herpesviridae), las subfamilias virales con el sufijo –virinae (Herpesvirinae), los géneros virales con el sufijo –virus (Herpesvirus) y las especies de virus se designan según el tipo viral (virus del herpes simple 1). Los **cuadros 6-1, 6-2** y **6-3** presentan un esquema de clasificación para virus humanos RNA y DNA, respectivamente, que se basa de manera exclusiva en su estructura. Los virus están dispuestos en orden creciente de magnitud genómica. Es importante tener en mente que no se pueden inferir relaciones filogenéticas a partir de este esquema taxonómico. Los cuadros no deben memorizarse sino, más bien, utilizarse como guías de referencia para la estructura viral. En general, los virus con estructuras similares exhiben estrategias similares de replicación, como se discute más adelante.

En el **cuadro 6-4** listan los bacteriófagos representativos e importantes junto con sus propiedades. En capítulos posteriores, las propiedades de los ampliamente estudiados bacteriófagos temperados, λ, se describen para ejemplificar las estrategias de replicación del β fago de *Corynebacterium diphtheriae*, que tiene mayor importancia médica, pero que no se ha estudiado con tanto detalle.

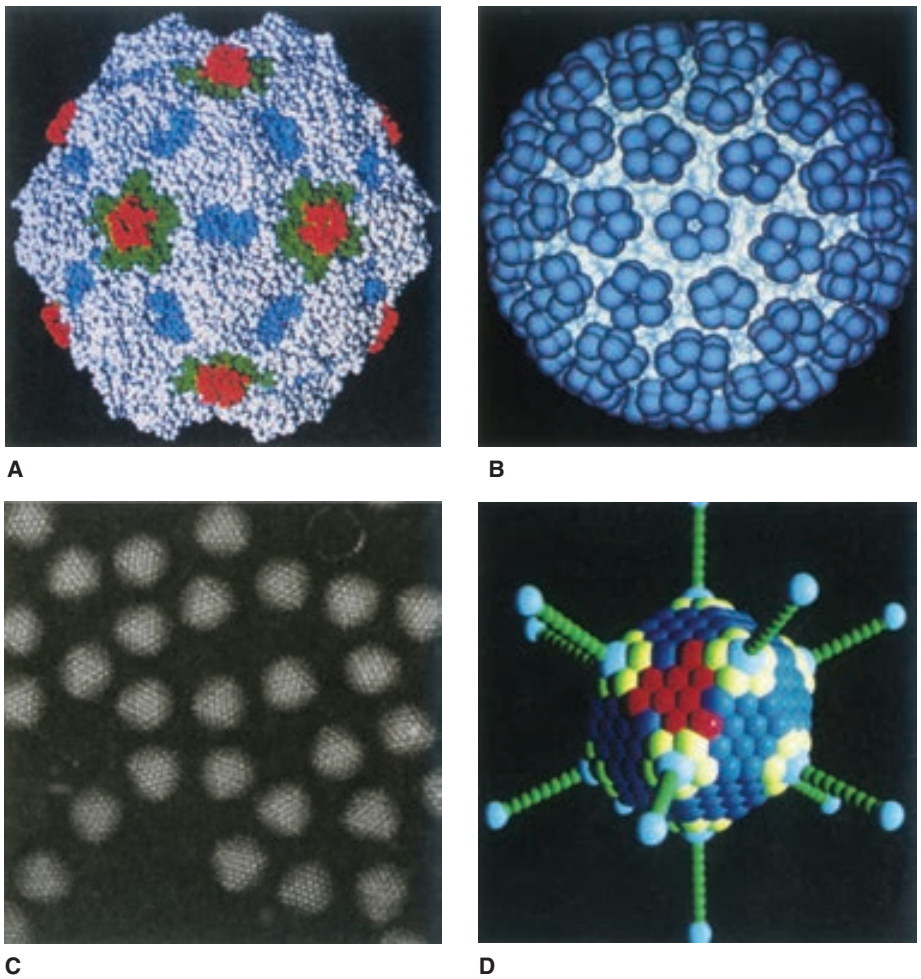


FIGURA 6-6. Ejemplos de cápsides icosaédricas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Replicación viral

El ciclo de replicación viral en forma típica consiste en seis fases discretas: (1) adsorción o unión con la célula hospedadora, (2) penetración o ingreso, (3) denudación o desenvoltura para liberar el genoma, (4) producción de componentes sintéticos o del virión, (5) ensamblaje y (6) liberación de la célula. Estas fases se muestran en un esquema general del ciclo de replicación viral en la **figura 6-8**. Esta serie de sucesos, a veces con ligeras variaciones, describe lo que se denomina **respuesta productiva** o **lítica**; sin embargo, éste no es el único desenlace posible de una infección viral. Algunos virus también pueden entrar en un tipo muy distinto de relación con la célula hospedadora en la que no se produce virus nuevo alguno, la célula sobrevive y se divide, y el material genético viral persiste en un estado latente de forma indefinida. Este desenlace de la infección se conoce como **respuesta improductiva**. En el caso de los bacteriófagos, la respuesta improductiva se llama **lisogenia** y en diversos virus humanos y animales puede asociarse, bajo ciertas circunstancias, con una **transformación oncogénica**. (Este uso del término transformación debe distinguirse de la transformación del DNA de las bacterias que se discute en el capítulo 21.)

Las infecciones virales pueden ser productivas o no productivas

Algunos virus humanos pueden ocasionar transformaciones oncogénicas

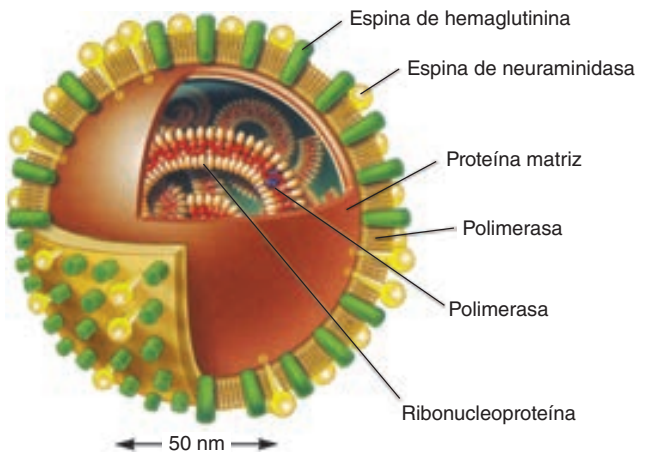
Algunos virus también pueden causar una **infección crónica** en la que se producen bajos niveles del virus con poco o ningún daño al tejido meta. Tanto la infección latente como la crónica se denominan **infecciones persistentes**. La replicación viral también depende de la interacción virus-célula hospedadora, lo que depende del tipo de célula que se infecte; ya sean células permisivas o no permisivas. Las **células permisivas** son aquellas que permiten la producción de partículas virales progenie, de transformación viral o de ambas. Por otra parte, las **células no permisivas** no permiten la replicación viral, pero es posible que permitan la transformación viral. Algunos virus ingresan en células que no sustentan la replicación viral, pero algunas proteínas virales iniciales ocasionan la muerte celular; esta infección se denomina **infección abortiva**.

Algunos virus ocasionan infecciones crónicas o latentes

Las células permisivas permiten la replicación del virus, la transformación viral, o ambas

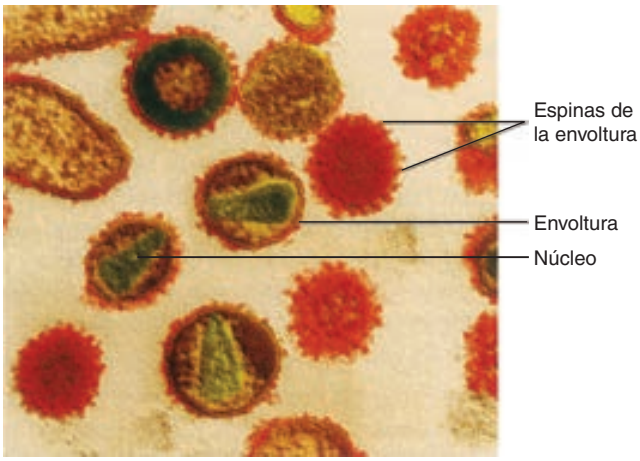
Las células no permisivas no permiten la replicación viral, pero es posible que permitan la transformación viral

El desenlace de una infección depende de la combinación particular virus-hospedador y de otros factores tales como el ambiente extracelular, la multiplicidad de la infección y la fisiología y estado de desarrollo de la célula. Los virus que sólo pueden entrar en una relación productiva se denominan **virus líticos** o **virulentos**. Los

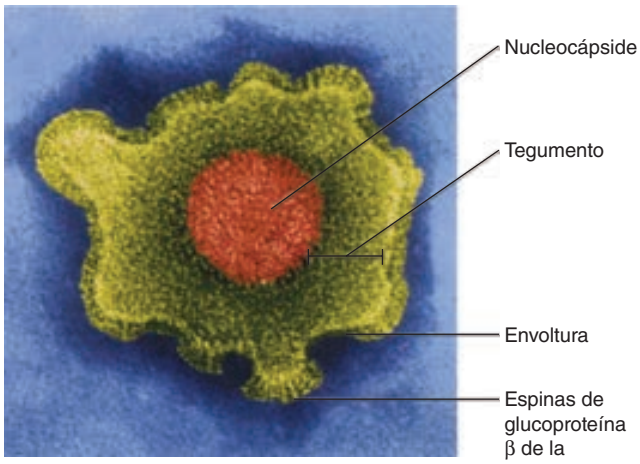


A Virus de la influenza

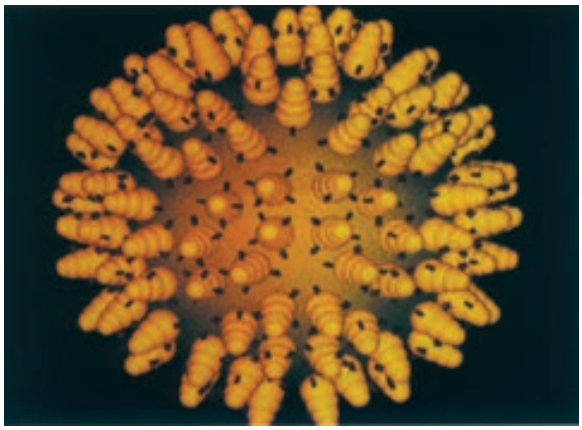
B Virus de la rabia



C Virus de la inmunodeficiencia humana



D Herpesvirus



E Virus del bosque de Semliki

FIGURA 6-7. Ejemplos de virus con envoltura. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

virus que pueden establecer una relación productiva o improductiva con sus células hospedadoras se llaman **virus temperados**. Es posible reactivar o "inducir" a algunos virus temperados para que abandonen el estado latente e inicien una respuesta productiva. El que la inducción suceda depende de la combinación específica virus-hospedador, de la fisiología de la célula y de la presencia de estímulos extracelulares.

Los virus temperados pueden replicarse o entrar en un estado latente

CUADRO 6-2 Virus RNA humanos no clasificados

FAMILIA	ESTRUCTURA DEL VIRIÓN	ESTRUCTURA GENÓMICA Y PESO MOLECULAR	MIEMBROS REPRESENTATIVOS
Hepatitis δ	Cúbico, con envoltura	cu circular (–) (6×10^5)	Virus de la hepatitis δ (humano)
Virus de la hepatitis E	Cúbico, desnudo	cu lineal (+) (2.6×10^6)	Virus de la hepatitis E (no A, no B TE)

cu, cadena única

CULTIVO Y ANÁLISIS DE LOS VIRUS

Los virus por lo general se propagan en laboratorio mezclando los virus con células susceptibles e incubando las células infectadas hasta que se produce la lisis. Después de ésta, se eliminan las células y el sedimento celular mediante una breve centrifugación y se analiza el sobrenadante generado, denominado **lisado**.

El desarrollo de virus humanos requiere que las células hospedadoras se cultiven en el laboratorio, primordialmente en líneas celulares humanas o animales (células derivadas de tumores o células transformadas por virus) y, en algunos casos, de células primarias obtenidas de tejidos. A fin de preparar a las células para su propagación *in vitro*, se toma el tejido de un animal y se disgregan las células por medio de la enzima proteolítica tripsina. La suspensión celular se siembra en una caja de Petri de plástico sobre un medio que contiene una mezcla compleja de aminoácidos, vitaminas, minerales y azúcares. Además de estos factores nutritivos, el cultivo de células animales requiere de componentes presentes en el suero animal. Este método de propagación celular se conoce como **cultivo de tejido** y la población celular inicial se denomina **cultivo primario**. Las células se adhieren al fondo de la caja de plástico y permanecen adheridas a medida que se dividen y, a la larga, cubren la superficie de la caja. Por lo general, cuando el cultivo llega a un estado de superpoblación, las células dejan de dividirse y entran en un estado de reposo. La propagación puede continuarse mediante el retiro de las células de la caja del cultivo primario, disgregarlas con tripsina y sembrar un cultivo nuevo.

Los virus se cultivan en líneas o cultivos celulares derivados de tejidos animales

Las células que se obtienen de tejido normal (a diferencia del canceroso) normalmente no pueden propagarse de forma indefinida por medio de este proceso. A la larga, la mayoría de las células muere; es posible que unas cuantas sobrevivan y son estas sobrevivientes que con frecuencia se convierten en una línea celular permanente. Estas líneas celulares son de gran utilidad como células hospedadoras para el aislamiento y estudio de virus dentro del laboratorio, pero rara vez se asemejan mucho al tejido del cual se originaron. Cuando se toman células de un tumor y se cultivan *in vitro*, exhiben un conjunto muy distinto de propiedades del desarrollo, incluyendo supervivencia a largo plazo, lo que refleja su fenotipo tumoral.

Las líneas celulares permanentes son de gran utilidad para el cultivo de los virus

Cuando un virus se propaga en células de cultivo de tejido, los cambios celulares inducidos por el virus, y que normalmente culminan con la muerte de las células, a menudo son característicos de un organismo específico y se conocen como el **efecto citopático** del virus.

Los efectos citopáticos son característicos de los virus individuales

Los virus se cuantifican mediante un método denominado recuento en placa (véase Recuento en placa bajo Cuantificación de virus para una descripción detallada de este método). En resumen, los virus se mezclan con células en una caja de Petri para que cada partícula infecciosa dé lugar a una zona de células lisadas o muertas denominada **placa**. A partir del número de placas en la caja, se calcula el volumen de partículas infecciosas en el lisado. Los valores

CUADRO 6-3 Clasificación de virus DNA humanos

FAMILIA	ESTRUCTURA DEL VIRIÓN	ESTRUCTURA GENÓMICA Y PESO MOLECULAR	MIEMBROS REPRESENTATIVOS
Parvovirus	Cúbico, desnudo	cu lineal ($1–2 \times 10^6$)	Papovavirus humano B-19; virus adenoasociados
Hepatitis B	Cúbico, con envoltura	cd circular (2×10^6), brecha en una hebra; proteína unida	Virus de la hepatitis B en humanos, virus de la hepatitis de la marmota
Papovavirus	Cúbico, desnudo	cd circular ($3–5 \times 10^6$)	Papilomavirus, poliomavirus SV40 (simio)
Adenovirus	Cúbico, desnudo	cd lineal ($20–25 \times 10^6$); proteína unida	Virus humanos y animales de enfermedades respiratorias
Herpesvirus	Cúbico, con envoltura	cd lineal ($80–130 \times 10^6$)	Virus del herpes simple tipos 1 y 2; virus varicela zóster; citomegalovirus; virus de Epstein-Barr; herpesvirus humano 6, herpesvirus humano 8 (sarcoma de Kaposi)
Poxvirus	Helicoidal, con envoltura	cd lineal ($160–200 \times 10^6$)	Vacuna de viruela; virus monkeypox; virus cowpox; orf; virus seudocowpox; virus yapabox; virus tanapox; molusco contagioso

cu, cadena única; cd, cadena doble.

CUADRO 6-4 Algunos bacteriófagos importantes

BACTERIÓFAGOS	HOSPEDADOR	ESTRUCTURA GENÓMICA Y PESO MOLECULAR	COMENTARIOS
MS2	*Escherichia coli*	RNA lineal de cu (1.2×10^6)	Lítico
Filamentosos (M13, fd)	*Escherichia coli*	RNA lineal de cu (2.1×10^6)	Sin muerte celular
φX174	*Escherichia coli*	RNA lineal de cu (1.8×10^6)	Lítico
β	*Corynebacterium diphtheriae*	DNA lineal de cd (23×10^6)	Temperado, codifica para la toxina de la difteria
λ	*Escherichia coli*	DNA lineal de cd (31×10^6)	Temperado
T4	*Escherichia coli*	RNA lineal de cu (108×10^6)	Lítico

cu, cadena única; cd, cadena doble.

virales se expresan como el número de unidades formadoras de placa por mililitro (ufp/ml).

Los virus se cuantifican mediante un recuento en placa

EXPERIMENTO DE CULTIVO EN UN PASO

A fin de describir una infección en términos temporales y cuantitativos, resulta de utilidad llevar a cabo un experimento de cultivo en un paso (**figura 6-9**). El objetivo de dicho experimento es infectar a cada célula en un cultivo de modo que la población completa pasa por el proceso de infección en forma sincronizada. La proporción de unidades de formación de placas a células se conoce como multiplicidad de infección (MOI). Al infectar a una MOI elevada (p. ej., 10, como en la figura 6-9), se puede tener la certeza de que cada célula se encuentra infectada.

Los experimentos de cultivo en un paso son útiles para el estudio de las infecciones

El curso temporal y la eficiencia de adsorción se pueden supervisar de acuerdo con la pérdida del virus infeccioso del medio después de la eliminación de las células (línea azul en la figura 6-9). En el ejemplo que se muestra, la adsorción se lleva cerca de media hora y se adsorbe todo el virus a excepción de 1%. Si se tratan las muestras del cultivo que contienen las células infectadas de modo que se rompan las células antes de hacer un análisis de los virus (línea roja en la figura 6-9), se puede observar que el virus infeccioso desaparece de inicio, porque no hay partículas infecciosas detectables por encima del fondo del virus no adsorbido. El periodo de infección en el que no se encuentran virus infecciosos en el interior de la célula se denomina **fase de eclipse** y enfatiza que los viriones originales pierden su infectividad poco después de su entrada. La infectividad se pierde porque, como se discute más adelante, las partículas virales se desmantelan como preludio a su reproducción. Más adelante, las partículas virales infecciosas aparecen con rapidez en números crecientes y se detectan en el interior de la célula justo antes de su liberación al ambiente (figura 6-9). El periodo desde el inicio de la infección hasta que se encuentran viriones progenie fuera de las células se conoce como **fase de latencia**. La fase de latencia va de 20 minutos a horas, en el caso de los bacteriófagos, y de unas cuantas horas hasta varios días en el caso de virus humanos.

Poco después de la infección, el virus pierde su identidad (fase de eclipse)

El virus infeccioso reaparece en el interior de la célula al final de la fase de eclipse

De manera típica, el momento de la infección en el que se inicia la replicación del genoma se utiliza para dividir a la infección en fases inicial y tardía. La expresión genética viral inicial se encuentra limitada, en términos generales, a la producción de las proteínas que se requieren para la replicación del genoma; más adelante, las proteínas sintetizadas son primordialmente aquellas que se necesitan para la construcción de las nuevas partículas virales.

Las proteínas para la replicación se producen en la fase inicial y aquellas para la construcción de los viriones se producen en la fase tardía

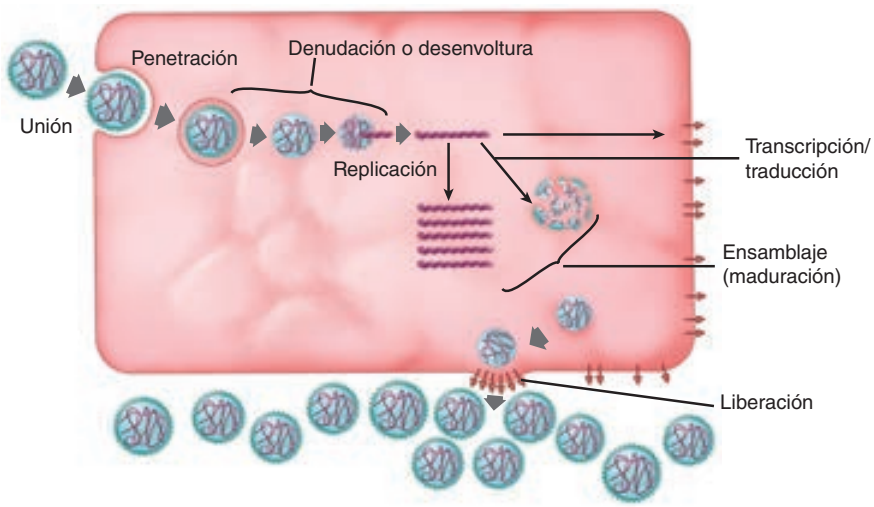


FIGURA 6-8. Ciclo de la replicación viral. Esquema general de los seis pasos del ciclo de la replicación viral, desde la unión a la liberación.

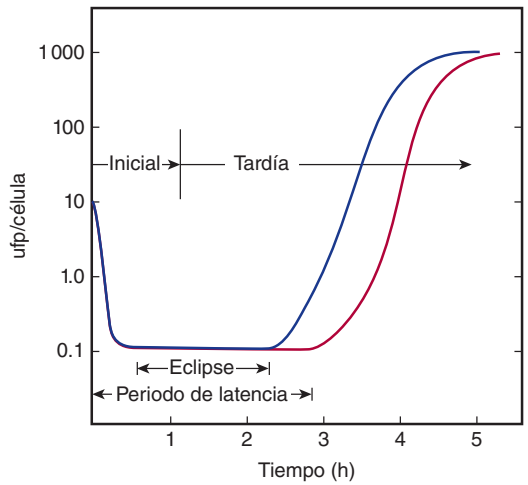


FIGURA 6-9. Experimento de cultivo de un paso. ufp, unidades de formación de placas.

El número promedio de unidades de formación de placas por célula infectada se conoce como tamaño de estallido de la infección. En el ejemplo que se muestra, el tamaño de estallido es de cerca de 1 000. Los tamaños de estallido varían de menos de 10 para algunas infecciones relativamente ineficientes a millones para algunos virus altamente virulentos.

CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL

Adsorción o unión

El paso inicial en cada infección viral es la unión o adsorción de la partícula viral infectante con la superficie de la célula hospedadora. Un prerrequisito para esta interacción es una colisión entre el virión y la célula. Los virus no tienen capacidad de locomoción, de modo que el suceso de la colisión es sencillamente un proceso aleatorio determinado por la difusión. Así, como en cualquier reacción bimolecular, la tasa de adsorción se encuentra determinada por las concentraciones tanto de viriones como de células.

Sólo un pequeño porcentaje de las colisiones entre un virus y su célula hospedadora conducen a una infección exitosa porque la adsorción es una reacción altamente específica que involucra las moléculas de proteína en la superficie del virión, llamadas **proteínas de unión del virión** o **espinas** y ciertas moléculas en la superficie de la célula, denominadas **receptores**. De manera típica, existen 10^4 a 10^5 receptores en la superficie celular. Los receptores para ciertos bacteriófagos se encuentran en los pelos de las bacterias, aunque la mayoría se adsorbe con receptores que se encuentran en la pared celular bacteriana. Por lo general, los receptores de los virus humanos son glucoproteínas localizadas en la membrana plasmática de la célula. El **cuadro 6-5** lista algunos de los receptores que se han identificado en el caso de algunos virus de relevancia médica. Parecería que los virus han evolucionado para utilizar como receptores a una amplia variedad de moléculas superficiales que normalmente funcionan como dispositivos de señalización o componentes del sistema inmunitario. Cualquier intento por diseñar fármacos que bloqueen la infección viral mediante la unión con sus receptores durante un largo tiempo debe tomar en cuenta la posibilidad de que la pérdida de función celular normal asociada con dichos receptores tendría graves consecuencias para el organismo hospedador.

La adsorción implica la unión de las proteínas de la superficie viral o espinas con las proteínas receptoras de la superficie celular

En el caso de algunos virus, hay dos moléculas superficiales distintas, llamadas **correceptores**, implicadas en la adsorción. Aunque originalmente se pensó que CD4 era el receptor único para el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), el descubrimiento de una familia de correceptores que normalmente funge para la recepción de quimiocinas (CCR5 y CXCR4) podría explicar la razón por la que se encuentra una resistencia natural contra el virus en algunos individuos con formas variantes de estas moléculas de señalización. Los receptores para algunos virus humanos, como los virus de la influenza, también se encuentran en los glóbulos rojos de algunas especies y son responsables de los fenómenos de hemaglutinación y hemadsorción que se discuten más adelante.

Las proteínas de unión de los viriones a menudo se asocian con características conspicuas de la superficie del virión. Por ejemplo, las proteínas de unión viral para los bacteriófagos con cola se localizan justo al final de las colas o de las fibras de éstas (figura 6-3C). Del mismo modo, las espículas que se encuentran en los adenovirus (figura 6-4E) y en casi todos los demás virus humanos con envoltura, contienen las proteínas de unión del virión.

Las espinas virales y las colas de los fagos contienen las proteínas de unión

En algunos casos, una región de la proteína de la cápside funge como proteína de unión. En el caso de los poliovirus, rinovirus y probablemente de otros picornavirus, la región de la cápside que se une con el receptor se encuentra al fondo de una hendidura o depresión demasiado estrecha para permitir acceso a los anticuerpos. Esta disposición particular es evidentemente ventajosa para el virus, ya que evita la producción de anticuerpos que pudiesen bloquear el reconocimiento del receptor en forma directa.

Es muy probable que la estructura repetitiva de subunidades de las cápsides y la multiplicidad de espinas en los virus con envoltura sean importantes en la determinación de la fortaleza de la unión del virus con la célula. La unión entre una sola proteína de unión viral y una sola proteína receptora es relativamente débil, pero la combinación de una multiplicidad de uniones de este tipo conduce a una fuerte adherencia entre el virión y la célula. Es posible que la naturaleza fluida de la membrana celular humana facilite el movimiento de las proteínas receptoras que permita la agrupación necesaria para estas interacciones múltiples.

La adsorción se potencia por la presencia de una multiplicidad de proteínas de unión y recepción

Un tipo específico de virus es capaz de infectar únicamente a un espectro limitado de tipos celulares que se conoce como su **rango de hospedadores**. Así, aunque unos cuantos virus pueden infectar células de especies distintas, la mayoría de los virus está limitada a una sola especie; por ejemplo, los perros no contraen el sarampión y los humanos no contraen moquillo. En muchos casos, los virus humanos infectan sólo a un subconjunto específico de células que se encuentra en el organismo hospedador. Es evidente que este tipo de tropismo hístico es un determinante esencial de la patogénesis viral. En la mayoría de los casos estudiados, el rango de hospedadores específico de un virus y su tropismo hístico asociado se determinan al nivel de la unión entre los receptores celulares y las proteínas de unión del virión. Así, estos dos componentes proteicos deben poseer

CUADRO 6-5 Ejemplos de receptores virales

VIRUS	RECEPTOR	FUNCIÓN CELULAR
Influenza A	Ácido siálico	Glucoproteína
Reovirus	Ácido siálico	Glucoproteína
	Receptor EGF	Señalización
Adenovirus	Integrinas	Unión con la matriz extracelular
Citomegalovirus	Heparán sulfato	Glucoproteína
Virus de Epstein-Barr	CR2 (CD21)	Receptor complementario
Virus de la hepatitis A	α_2-macroglobulina	Proteína plasmática (inhibidor de coagulación, fibrinólisis)
Herpes simple	Heparán sulfato	Glucoproteína
Herpes humano 7	CD4	Superfamilia de las inmunoglobulinas
VIH	CD4	Superfamilia de las inmunoglobulinas
	CXCR4 y CCR5	Receptores de quimiocina
Coronavirus humanos	Aminopeptidasa N	Proteasa
Rinovirus humanos	ICAM-1	Superfamilia de las inmunoglobulinas
Sarampión	CD46	Regulación del complemento
Poliovirus	PVR	Superfamilia de las inmunoglobulinas
Parvovirus B19	Antígeno P de los eritrocitos	Precursores eritroides
Rabia	Receptor de acetilcolina	Señalización
Rotavirus	Integrinas $\alpha_2\beta_1$ y $\alpha_4\beta_1$	Receptores de la superficie celular que interactúan con la matriz extracelular
SV40	MHC I	Superfamilia de las inmunoglobulinas
Vaccinia	EGF receptor	Señalización

EGF, factor de crecimiento endotelial; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; ICAM, molécula de adhesión intercelular; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; PVR, receptor de poliovirus.

superficies complementarias que se acoplen entre sí de manera muy similar a aquella en la que un sustrato se acopla con el sitio activo de una enzima. Se sigue que la adsorción sólo sucede en ese porcentaje de colisiones que conduce a la unión exitosa entre receptores y proteínas de unión y que la incapacidad de un virus de infectar a un tipo de célula se debe, por lo general, a la ausencia de receptores apropiados en dicha célula. La impactante especificidad de estas interacciones se ve bien ejemplificada por el caso de un reovirus murino (de ratón) particular. Se ha encontrado que el tropismo hístico y, por ende, la patología resultante, se ven alterados por una mutación de punto que cambia un solo aminoácido en la proteína de unión del virión. Se conocen algunos casos en que el rango de hospedadores de un virus se determina en el paso posterior a la adsorción y penetración, pero éstos son la excepción más que la regla.

Las diferencias en el rango de hospedadores y en tropismo tisular se deben a la presencia o ausencia de receptores

Una vez que la partícula viral ha penetrado al interior de la célula, se encuentra, en esencia, oculta del sistema inmune del hospedador. Por ende, si la protección de una infección viral ha de lograrse al nivel de la unión de anticuerpos con viriones, debe suceder antes de la adsorción para evitar que el virus se adhiera y penetre la célula. Debido a lo anterior, no es de sorprender que la mayoría de los anticuerpos neutralizantes, sea que se adquieran como resultado de una infección natural o por vacunación, sean específicos para las proteínas de unión del virión.

A menudo, los anticuerpos neutralizantes son específicos para las proteínas de unión

PENETRACIÓN, ENTRADA Y DENUDACIÓN

La desaparición de los virus infecciosos durante la fase de eclipse es consecuencia directa del desmantelamiento de los virus antes de su replicación. Como se considera más adelante en el texto, el paso de denudación o desenvoltura puede ser simultáneo a la entrada o puede ocurrir en una serie de pasos. En última instancia, la nucleocápside o estructura nuclear deben transportarse al sitio o compartimiento dentro de la célula donde habrán de ocurrir la transcripción y la replicación.

Los virus se desmantelan antes de replicarse

Estrategia de los bacteriófagos

El proceso de penetración y denudación son simultáneos para todos los bacteriófagos. Así, las cápsides virales se desechan en la superficie y sólo el genoma de ácidos nucleicos ingresa a la célula. En algunos casos, un número pequeño de proteínas virales puede acompañar al genoma al interior de la célula, pero es probable que éstos estén cercanamente asociados con el ácido nucleico o que sean enzimas necesarias para iniciar la infección.

Las cápsides de los bacteriófagos se desechan y sólo el genoma viral ingresa en la célula hospedadora

Los bacteriófagos caudados han evolucionado estos apéndices especiales para facilitar el ingreso del genoma a la célula. El proceso de penetración y denudación para el bacteriófago T4 se muestra de forma esquemática en la **figura 6-10**. Las fibras que se extienden de la punta de la cola son responsables de la unión del virión con la

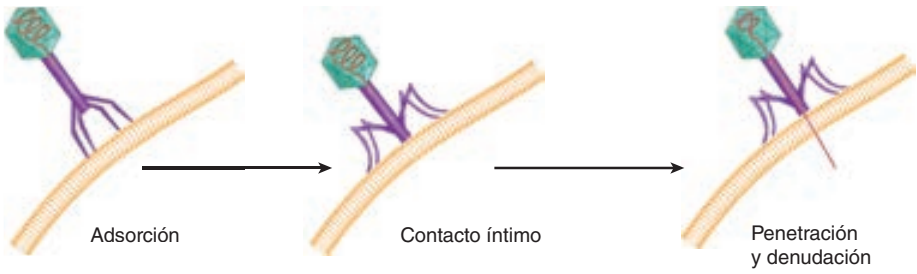


FIGURA 6-10. Entrada de bacteriófagos.

pared celular y, en el siguiente paso, el extremo de la cola en sí entra en contacto íntimo con la superficie de la célula. Por último, el DNA del virus se inyecta de la cabeza directamente al interior de la célula a través de la estructura hueca de la cola. Este proceso se ha equiparado a la acción de una jeringa, pero hay una comprensión deficiente de la energética y la naturaleza del orificio de la superficie celular a través del cual viaja el DNA.

Los fagos caudados se adhieren por medio de las fibras de la cola y el DNA se inyecta a través de ésta

Virus humanos con envoltura

Existen dos mecanismos básicos para el ingreso de un virus humano con envoltura a la célula. Ambos mecanismos implican la fusión de la envoltura viral con la membrana celular y, en ambos casos, el resultado final es la liberación de la nucleocápside libre al interior del citoplasma. Lo que distingue a ambos mecanismos es la naturaleza de la membrana celular que se fusiona con la envoltura viral.

Los paramixovirus (p. ej., sarampión), algunos retrovirus (p. ej., VIH-1) y los herpesvirus ingresan a través de un proceso denominado **fusión directa** (**figura 6-11**). Las envolturas de estos virus contienen espinas proteicas que promueven la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática de la célula, liberando a la nucleocápside directamente al interior del citoplasma. Debido a que la envoltura viral se incorpora a la membrana plasmática de la célula infectada y aún posee sus proteínas de fusión, las células infectadas tienden a fusionarse con otras células no infectadas. La fusión entre células es una característica distintiva de las infecciones por paramixovirus y VIH-1 y puede ser de importancia en la patología de enfermedades como sarampión, virus sincitial respiratorio (RSV) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Algunos virus con envoltura ingresan a las células por la fusión directa entre la membrana plasmática y la envoltura

El mecanismo de entrada para la mayoría de los virus animales con envoltura restantes, como los ortomixovirus (p. ej., virus de la influenza), togavirus (p. ej., virus de la rubéola), rhabdovirus (p. ej., rabia) y coronavirus, se muestra en la **figura 6-12**. Después de la adsorción, las partículas virales se incorporan por medio de un mecanismo celular denominado **endocitosis mediada por receptores**, que normalmente es responsable de la internalización de los factores de crecimiento, hormonas y algunos nutrientes. Cuando se trata de los virus, el proceso se conoce como **viropexis**.

En la viropexis, los viriones adsorbidos se ven rodeados por la membrana plasmática en una reacción probablemente facilitada por la multiplicidad de proteínas virales de unión en la superficie de la partícula. El estrangulamiento de la membrana plasmática a causa de la fusión encierra al virión en una vesícula citoplásmica conocida como **vesícula endosómica (endosoma)**. Ahora, la nucleocápside se encuentra rodeada de dos membranas: la envoltura viral original y la membrana endosómica recién adquirida. Más tarde, los receptores superficiales se vuelven a reciclar en la membrana plasmática y la vesícula endosómica se acidifica a través del proceso celular normal. El bajo pH del endosoma conduce a un cambio de conformación en una proteína de espina viral, que provoca la fusión de ambas membranas y la liberación de la nucleocápside en el interior del citoplasma. En algunos casos, los contenidos de la vesícula endosómica pueden transferirse a un lisosoma antes del paso de fusión que libera a la nucleocápside.

Otros virus con envoltura y desnudos se incorporan a través de la endocitosis mediada por receptores (viropexis)

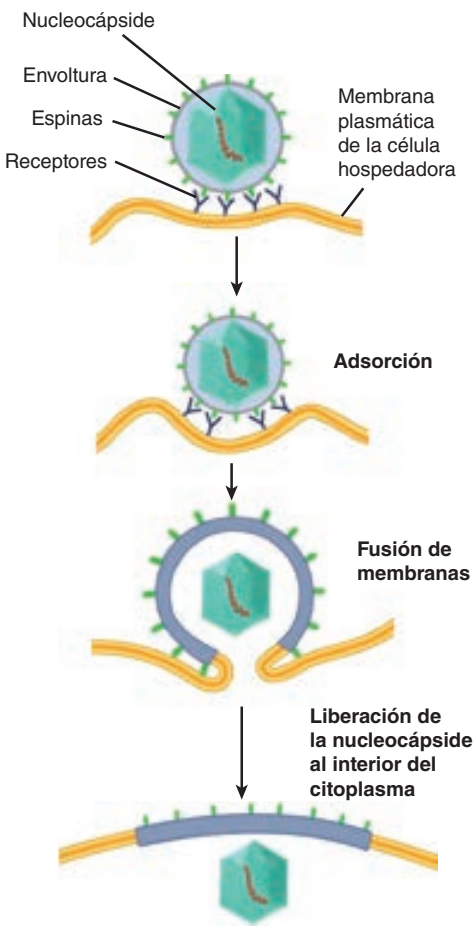


FIGURA 6-11. Entrada por fusión directa.

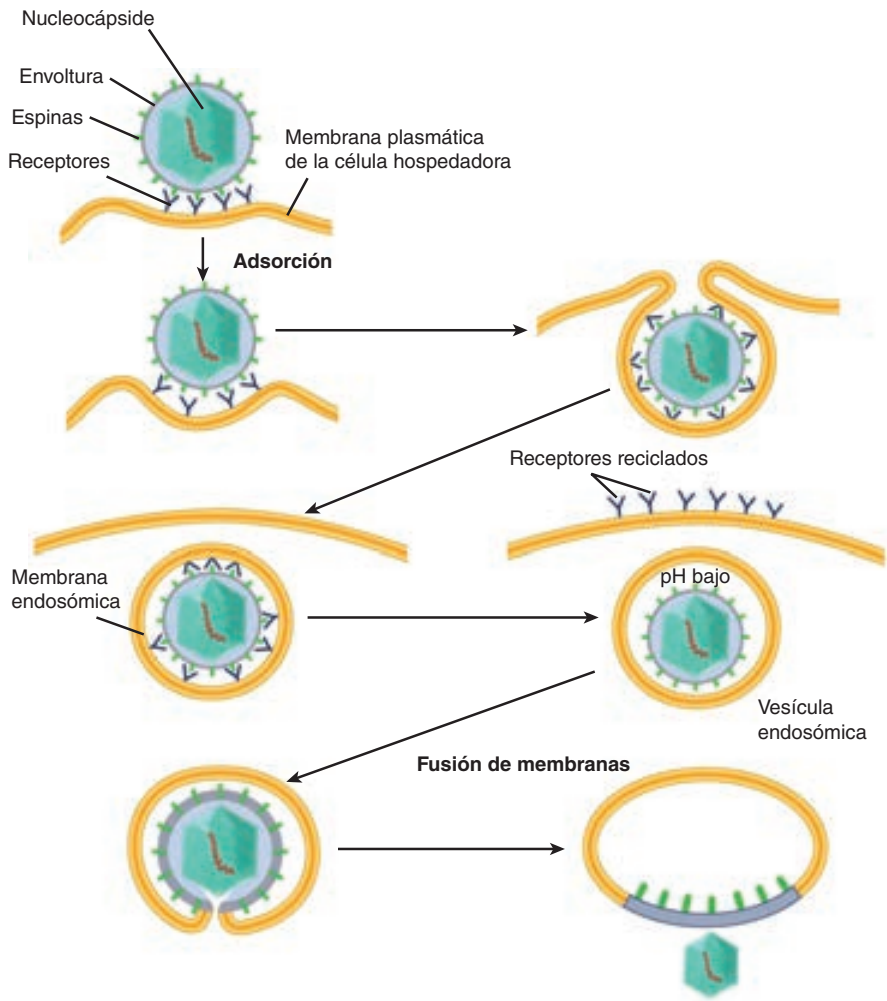


FIGURA 6-12. Viropexis.

■ Virus humanos con cápside desnuda

Los virus humanos con cápside desnuda, tales como los poliovirus, reovirus y adenovirus, también parecen ingresar a la célula mediante viropexis (figura 6-12). Sin embargo, en este caso, el virus **no puede escapar de la membrana endosómica por la fusión entre membranas** como se describió antes en el caso de algunos virus con envoltura. En el caso de los poliovirus, parece que las proteínas de la cápside viral en el ambiente de bajo pH del endosoma exponen dominios hidrofóbicos. Este proceso da por resultado la unión de los viriones con la membrana y la liberación del genoma de ácidos nucleicos al interior del citoplasma. En otros casos, es posible que los viriones escapen al citoplasma mediante una sencilla promoción de lisis de la vesícula. Este paso es un blanco potencial para la quimioterapia antiviral y se han desarrollado algunos fármacos que se unen con las cápsides de los picornavirus y que evitan la liberación de las partículas virales del endosoma.

El endosoma acidificado libera la nucleocápside al interior del citoplasma

Los viriones pueden escapar del endosoma mediante la disolución de las vesículas

Los reovirus son inusuales en cuanto a que antes de liberarse al interior del citoplasma, los contenidos del endosoma se transfieren a un lisosoma donde la proteasa lisosómica desgaja parte de las proteínas de la cápside y activa enzimas asociadas con el virión que se requieren para la transcripción.

PRODUCCIÓN DE COMPONENTES SINTÉTICOS O VIRALES

La producción sintética o de viriones es el paso más importante en el ciclo de la replicación viral porque se deben fabricar mRNA, proteínas y genomas para el ensamblado de virus progenie o hijos. En el caso de los bacteriófagos, existe evidencia de que el ácido nucleico entrante debe dirigirse a un *locus* celular particular a fin de iniciar el proceso de infección. Se han descrito **proteínas piloto** que acompañan al genoma del fago al interior de la célula bacteriana y que tienen la función de "pilotear" al ácido nucleico a un blanco específico, como el sitio de la membrana donde han de ocurrir la transcripción y la replicación.

En el caso de los virus humanos, el destino final de las partículas virales internalizadas depende del virus particular y del compartimiento celular donde sucede la replicación. La mayoría de los virus RNA, a excepción de los virus de la influenza y los retrovirus, se replican dentro del citoplasma, el sitio inmediato de entrada. Los retrovirus, los virus de la influenza y todos los virus DNA, a excepción de los poxvirus, deben desplazarse del citoplasma al núcleo celular a fin de replicarse. Los virus DNA de mayor tamaño, como herpesvirus y adenovirus, deben denudarse por completo antes de ingresar en el núcleo de la célula. Los virus DNA de menor tamaño, como parvovirus y papovavirus, ingresan al núcleo celular intactos a través de los poros nucleares y se denudan ya adentro. Los virus humanos más grandes, los poxvirus, llevan a cabo todo su ciclo replicativo en el citoplasma de la célula infectada.

La mayoría de los virus RNA se replican en el citoplasma, a excepción de los virus de la influenza y los retrovirus, que se replican dentro del núcleo celular

Todos los virus DNA se replican dentro del núcleo de la célula, a excepción de los poxvirus, que se replican en el citoplasma

TRANSCRIPCIÓN

De genoma a mRNA

Un paso esencial en toda infección viral es la producción de mRNA específicos del virus que programen a los ribosomas celulares para sintetizar las proteínas virales. Además de las proteínas estructurales del virión, los virus deben dirigir la síntesis de enzimas y otras proteínas especializadas que se requieren para la replicación genómica, la expresión genética y el ensamblado y liberación de los virus. La producción de los primeros mRNA virales al inicio de la infección es un paso esencial en el apoderamiento de la célula por parte del virus.

Los mRNA especificados por el virus dirigen la síntesis de proteínas virales

Para algunos virus, la presentación del mRNA a los ribosomas celulares no representa problema alguno. Así, los genomas de la mayoría de los virus DNA se transcriben por la RNA polimerasa DNA dependiente (RNA polimerasa II) del hospedador a fin de producir mRNA virales. Los virus RNA de hebra positiva, como los picornavirus, los togavirus y los coronavirus, poseen genomas que pueden utilizarse directamente como mRNA y se traducen (al menos de manera parcial, como se discutirá adelante) de forma inmediata al ingresar al citoplasma de la célula.

La mayoría de los virus DNA sintetizan su mRNA mediante el uso de la RNA polimerasa del hospedador

El genoma de hebra positiva del virus RNA funciona como mRNA para la síntesis temprana de proteínas

Sin embargo, para muchos virus, la producción de mRNA iniciada desde el genoma no es tan sencilla. El hecho de que los poxvirus se repliquen en el citoplasma significa que la RNA polimerasa no se encuentra disponible para la transcripción del genoma de DNA. Además, no existe maquinaria celular alguna que pueda utilizar el RNA, ya sea de cadena sencilla o de cadena doble, como plantilla para sintetizar mRNA. Por ende, los poxvirus y otros virus que utilizan una plantilla de RNA para fabricar mRNA deben proporcionar su propia maquinaria de transcripción para producir el mRNA viral al inicio del proceso de infección. Esta hazaña se logra mediante la sintetización de transcriptasas en las etapas posteriores del desarrollo viral en la célula hospedadora anterior y el empaquetamiento de las enzimas en los viriones, donde permanecen asociadas con el genoma cuando el virus ingresa en la célula nueva y se denuda. En general, la presencia de transcriptasa en los viriones indica que la célula hospedadora no puede utilizar el genoma viral como mRNA o como plantilla para sintetizar mRNA. En momentos posteriores de la infección, cualquier maquinaria enzimática especial que requiera el virus y que no se encuentre presente de inicio en la célula puede proveerse entre las proteínas traducidas de las primeras moléculas de mRNA.

Los virus RNA de cadena negativa contienen RNA polimerasa RNA-dependiente asociada con el virión para producir las mRNA iniciales

Las vías para la síntesis de mRNA por parte de los principales grupos virales se resumen en la **figura 6-13** y se relacionan con la estructura del genoma viral. La polaridad del mRNA se designa como (+) y la polaridad de las cadenas de polinucleótidos complementarios del mRNA como (–). Las flechas negras denotan los pasos de síntesis para los que las células hospedadoras proporcionan las enzimas necesarias, mientras que las flechas de color indican los pasos de la síntesis que deben llevar a cado las enzimas codificadas por el virus. Deben enfatizarse varios puntos adicionales. Los parvovirus y algunos fagos contienen genomas de DNA de cadena única. Aunque la RNA polimerasa de la célula requiere del DNA de cadena doble como plantilla, estos virus no necesitan incluir enzimas especiales en sus viriones porque las DNA polimerasas de la célula hospedadora pueden convertir a los genomas en DNA de hebra doble. Observe que la producción de más mRNA por parte de los picornavirus y otros virus RNA similares de cadena (+) requieren de la síntesis de una plantilla intermedia de RNA de cadena (–). La enzima que se requiere para este proceso se produce por la traducción del genoma de RNA al inicio de la infección denominado RNA polimerasa RNA-dependiente.

Existen diversas vías para la síntesis de mRNA por parte de los diferentes grupos virales

Los retrovirus son una clase especial de virus RNA de cadena (+). Aunque sus genomas tienen la misma polaridad que el mRNA y, en principio, podrían funcionar como mRNA poco después de la infección, su esquema de replicación aparentemente prohíbe que esto suceda. En lugar de ello, los genomas de RNA de estos virus se copian sobre las hebras (–) de DNA por una enzima transportada dentro del virión llamada **transcriptasa inversa**. Después, esta misma enzima convierte las hebras (–) de DNA en DNA de cadena doble en una reacción que requiere de la degradación del RNA genómico original por medio de la actividad RNasa H de la transcriptasa inversa. El producto DNA de la transcripción inversa se integra al DNA de la célula hospedadora y, a la larga, se transcribe por la RNA polimerasa del hospedador para completar el ciclo de replicación así como para producir mRNA viral. La replicación del genoma DNA de la hepatitis B es mecánicamente similar a la de un retrovirus. Así, el DNA viral se transcribe para producir RNA de hebra única que, a su vez, se transcribe inversamente para producir DNA viral progenie que se encapsida en viriones.

El RNA retroviral se copia como DNA por la transcriptasa inversa de los viriones; la RNA polimerasa del hospedador transcribe el DNA en más RNA

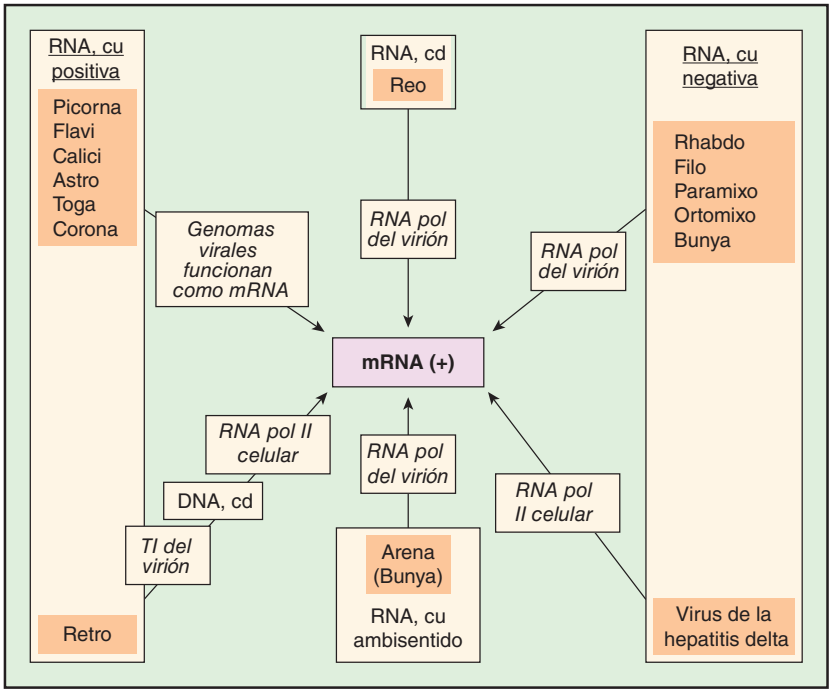


FIGURA 6-13. Vías de síntesis de mRNA de los principales grupos virales. cd, cadena doble; cu, cadena única; RNA pol, RNA polimerasa; TI del virión, transcriptasa inversa del virión.

La regla del mRNA monocistrónico en células humanas

El ribosoma requiere de una entrada de información en la forma de mRNA. Para que el ribosoma reconozca el mRNA viral, su producción debe conformarse a las reglas de estructura que gobiernan la síntesis de los mRNA celulares. El mRNA procariota es relativamente sencillo y puede ser policistrónico, lo que significa que puede contener la información para varias proteínas. Cada cistrón o región de codificación se traduce de manera independiente a partir de su propio sitio de unión ribosómica.

Los mRNA procariotas (bacterianos) pueden ser policistrónicos

Los mRNA eucariotas son estructuralmente más complejos y contienen caperuzas 5′ y colas 3′ poli(A) especiales. Además, su síntesis con frecuencia implica la eliminación de secuencias internas mediante un proceso denominado **ayuste** (*splicing*). Aún más importante, casi todos los mRNA eucariotas son monocistrónicos. Acorde a esto, la traducción eucariota se inicia mediante la unión de un ribosoma a la caperuza 5′, seguida del movimiento del ribosoma a lo largo del DNA hasta que se topa con el primer codón AUG de inicio. El corolario a esta regla del primer AUG es que, en términos generales, los ribosomas eucariotas, a diferencia de los ribosomas procariotas, no pueden iniciar la traducción en sitios internos de un mRNA. A fin de conformarse al mRNA monocistrónico, la mayoría de los virus humanos producen mRNA que se traducen para producir una sola cadena de polipéptidos después de la iniciación cerca del extremo 5′ del mRNA.

Los mRNA de virus humanos casi siempre son monocistrónicos

Debido a que la mayoría de los virus DNA humanos se replican dentro del núcleo celular, acatan la regla del mRNA monocistrónico, ya sea al tener un promotor que preceda a cada gen o mediante la programación de la transcripción de RNA precursores que se procesen por enzimas nucleares de ayuste al interior de los mRNA monocistrónicos (**figura 6-14A**). En apariencia, la transcriptasa viral de los poxvirus citoplásmicos debe sintetizar mRNA monocistrónicos por medio de la iniciación de la transcripción frente a cada gen.

La mayoría de los virus DNA generan mRNA monocistrónico por medio de un ayuste.

Los virus RNA humanos han evolucionado tres estrategias para evitar o conformarse a la regla del mRNA monocistrónico. La estrategia más sencilla implica tener un genoma segmentado (figura 6-14B). En general, cada segmento del genoma de los ortomixovirus y de los reovirus corresponde a un solo gen; por tanto, el mRNA transcrito a partir de un segmento dado constituye un mRNA monocistrónico. A diferencia de la mayoría de los virus RNA, el ortomixovirus de la influenza A se replica dentro del núcleo de la célula y algunos de sus mRNA monocistrónicos se producen mediante el ayuste de RNA precursores por medio de enzimas de la célula hospedadora. Además, los ortomixovirus utilizan fragmentos pequeños de RNA 5′ derivados del mRNA precursor de la célula hospedadora que se encuentran dentro del núcleo celular a fin de cebar la síntesis de sus propios mRNA.

Algunos virus RNA tienen genomas segmentados a fin de acatar la regla del mRNA monocistrónico

Una segunda solución a la regla del mRNA monocistrónico es muy similar a la estrategia que utilizan las células y los virus DNA. Los paramixovirus, togavirus, rhabdovirus, filovirus, bunyavirus, arenavirus y coronavirus sintetizan sus mRNA monocistrónicos mediante el inicio de la síntesis de cada mRNA al inicio de un gen. En la mayoría de los casos, la transcriptasa finaliza la síntesis del mRNA al final de un gen de modo que cada mensaje corresponda a un solo gen (figura 6-14C). En el caso de los coronavirus, la síntesis del RNA se inicia al principio de cada gen y continúa al final del genoma de modo que se produce un conjunto anidado de mRNA. Sin embargo, cada mRNA es funcionalmente monocistró-

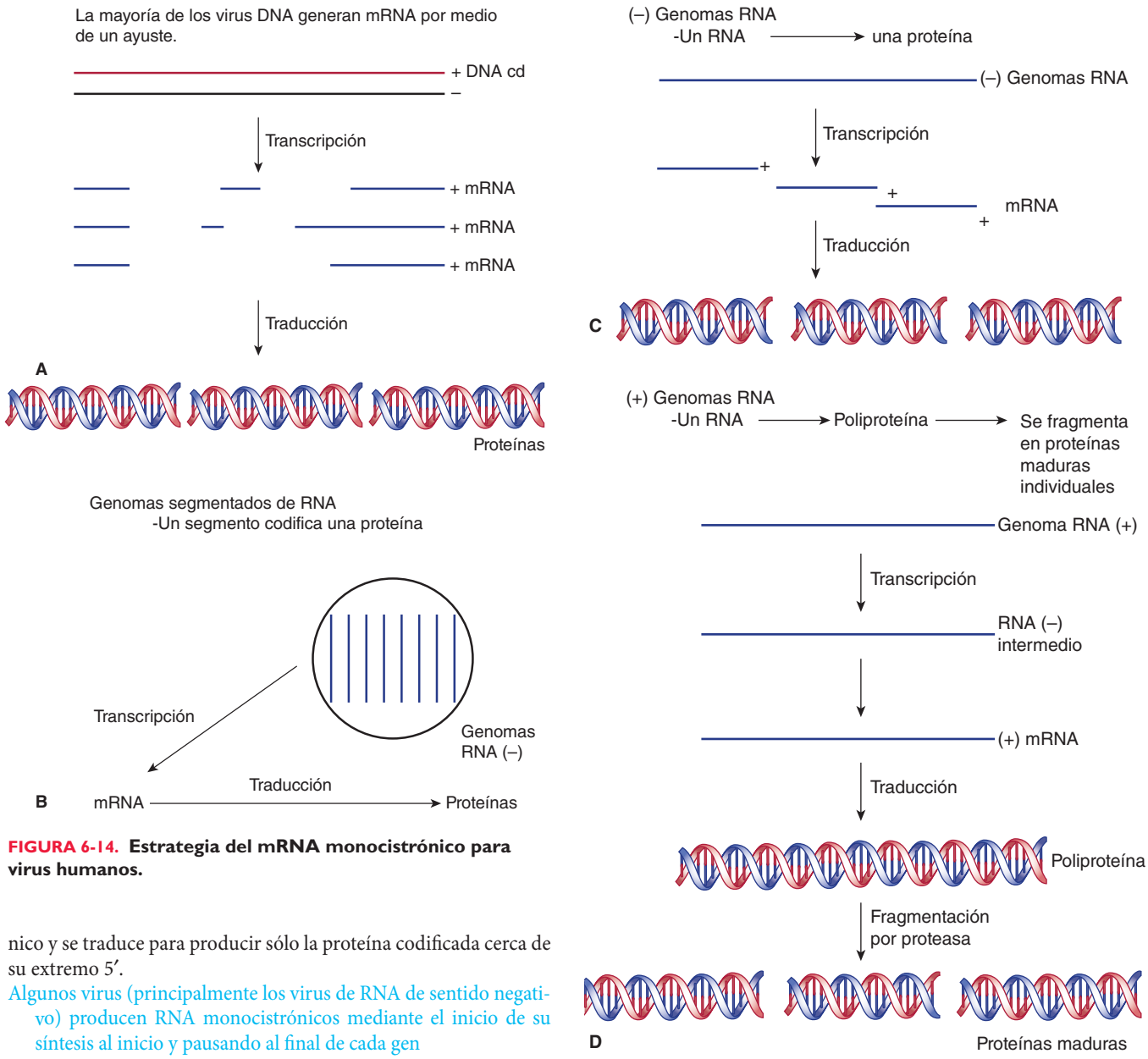


FIGURA 6-14. Estrategia del mRNA monocistrónico para virus humanos.

nico y se traduce para producir sólo la proteína codificada cerca de su extremo 5′.

Algunos virus (principalmente los virus de RNA de sentido negativo) producen RNA monocistrónicos mediante el inicio de su síntesis al inicio y pausando al final de cada gen

Los picornavirus han evolucionado una tercera estrategia para lidiar con el requisito del mRNA monocistrónico (figura 6-14D). El genoma de cadena (+) contiene sólo un sitio de unión ribosómica cerca del extremo 5′. Se traduce en una larga cadena de polipéptidos llamada **poliproteína**, que más adelante se divide en el conjunto final de productos proteicos por una serie de fragmentaciones proteolíticas. La mayoría de las actividades de las proteasas que son necesarias residen dentro de la poliproteína misma.

Los virus RNA de sentido positivo (picornavirus, flavivirus) producen una poliproteína que más adelante pasa por una fragmentación proteolítica para producir proteínas individuales

Diversos virus utilizan más de una de estas estrategias para acatar la regla del mRNA monocistrónico; por ejemplo, los retrovirus, togavirus, arenavirus y bunyavirus sintetizan múltiples mRNA, cada uno de los cuales codifica una poliproteína que después se fragmenta en moléculas proteicas individuales.

REPLICACIÓN GENÓMICA

Virus DNA

Las células hospedadoras contienen las enzimas y proteínas accesorias que se requieren para la replicación del DNA. En las bacterias, estas proteínas están continuamente presentes, mientras que en la célula eucariota sólo se encuentran presentes durante la fase S del ciclo celular y se restringen al núcleo. El grado al que los virus utilizan la maquinaria de replicación celular depende de su potencial de codificación proteica y, por ende, del tamaño de su genoma.

Los más pequeños de los virus DNA, los parvovirus, dependen de manera tan absoluta de la maquinaria hospedadora que necesitan que las células infectadas se dividan a fin de que se presente una fase S normal que replique el DNA viral junto con el DNA celular. Al otro extremo del espectro se encuentran los virus DNA de gran

tamaño, que son relativamente independientes de las funciones celulares. Los bacteriófagos de mayor tamaño, como el T4, degradan el cromosoma de la célula hospedadora a inicios de la infección y reemplazan toda la maquinaria de replicación de la célula hospedadora con proteínas especificadas por el virus. En forma similar, los virus humanos más grandes, los poxvirus, también son independientes del hospedador. Debido a que se replican en el citoplasma, deben codificar caso todas las enzimas y otras proteínas que necesitan para la replicación de su DNA.

Los virus DNA más pequeños dependen de manera exclusiva de la maquinaria de replicación del DNA del hospedador

Los virus DNA más grandes codifican las enzimas importantes para la replicación de su DNA

Los virus DNA restantes sólo dependen de la maquinaria hospedadora de manera parcial. Por ejemplo, los bacteriófagos φX174 y λ codifican proteínas que dirigen la iniciación de la síntesis de DNA al origen viral. Sin embargo, la síntesis de DNA propiamente dicha sucede mediante el complejo de enzimas celulares responsables de la replicación del DNA de *Escherichia coli*. De manera similar, los virus humanos de menor tamaño, como los papovavirus, codifican una proteína involucrada en la iniciación de la síntesis en el origen, pero el resto del proceso de replicación lo lleva a cabo la maquinaria del hospedador. Los adenovirus y herpesvirus, algo más complejos, además de proveer proteínas específicas en el origen, también codifican sus propias DNA polimerasas y otras proteínas accesorias que se requieren para la replicación del DNA.

La DNA polimerasa codificada por los herpesvirus es un blanco de la terapia antiviral (p. ej., aciclovir)

El hecho de que los herpesvirus codifiquen su propia DNA polimerasa tiene implicaciones significativas para el tratamiento de infecciones por estos virus e ilustra un principio central de la quimioterapia antiviral. Se ha encontrado que ciertos fármacos antivirales (arabinósido de adenina y 5′-yododesoxiuridina) son efectivos en contra de infecciones por herpesvirus (véase el capítulo 14); son lo bastante similares a los sustratos naturales que la DNA polimerasa codificada por el virus los incorpora erróneamente en el DNA viral, lo que ocasiona una inhibición de la síntesis posterior del DNA. La enzima de la célula hospedadora es más discriminante y no utiliza los análogos en la síntesis del DNA celular; así, los fármacos no matan a las células no infectadas. El mismo principio se aplica a los medicamentos de terminación de cadena tales como la zidovudina (AZT) y la didesoxiinosina (ddI) que actúan en contra de la transcriptasa inversa del VIH-1. De manera similar, el medicamento antiviral aciclovir (acicloguanosina) mata las células infectadas con herpesvirus de manera preferencial porque la timidina cinasa viral, a diferencia de su contraparte celular, fosforila el análogo nucleósido, convirtiéndolo a una forma que inhibe la síntesis posterior de DNA cuando las DNA polimerasas lo incorporan en el DNA. En principio, cualquier proceso viral diferente de un proceso celular normal es un blanco potencial para los fármacos antivirales. A medida que se sabe más acerca de los detalles de la replicación viral, habrá más medicamentos disponibles que se dirijan en contra de estos procesos virales únicos.

Los procesos virales distintos de los procesos celulares normales son blancos potenciales para los medicamentos antivirales

Como ya se señaló, a excepción de los poxvirus, todos los virus DNA humanos dependen al menos de forma parcial de la maquinaria de la célula hospedadora para la replicación de sus genomas. Sin embargo, a diferencia de los parvovirus, los demás virus DNA no necesitan infectar células en división para que resulte una infección productiva. En lugar de esto, todos estos virus codifican una proteína que se expresa al inicio de la infección y que induce un ciclo no programado de replicación del DNA celular (fase S). De esta forma, los virus garantizan que la célula infectada produzca toda la maquinaria necesaria para la replicación de su propio DNA. Es digno de mención que todos los virus DNA, a excepción de los parvovirus y en ciertas circunstancias, son capaces de transformar una célula normal en una célula cancerosa. Esta correlación sugiere que la capacidad proliferativa ilimitada de las células cancerosas se puede deber a la síntesis continua de la(s) proteína(s) viral(es) responsable(s) de inducir una fase S no programada en una infección normal. El hecho de que estos virus DNA puedan inducir la transformación oncogénica de tipos celulares no permisivos para la multiplicación viral posiblemente sea no más que un accidente relacionado con la necesidad de inducir las enzimas celulares requeridas para la replicación del DNA durante la infección lítica.

Todos los virus DNA, a excepción de los parvovirus, pueden transformar a las células hospedadoras

Todas las DNA polimerasas, incluyendo aquellas codificadas por los virus, sintetizan cadenas de DNA a través de la adición sucesiva de nucleótidos al extremo 3′ de la nueva hebra de DNA. Además, todas las DNA polimerasas requieren de un terminal del cebador que contenga 3′-hidroxilo a fin de iniciar la síntesis de una cadena de DNA. En la replicación celular, se proporciona un cebador temporal en la forma de una molécula corta de RNA. Este cebador (RNA) está sintetizado por una RNA polimerasa y se elimina después de la elongación por parte de la DNA polimerasa. En el caso de cromosomas circulares, como los que se encuentran en las bacterias y en muchos virus, el crecimiento unidireccional de la cadena y el requisito del cebador para la DNA polimerasa no representan un problema estructural para la replicación. Sin embargo, como se muestra en la **figura 6-15**, cuando una horquilla de replicación se encuentra con el extremo de una molécula lineal de DNA, una de las nuevas cadenas (líneas gruesas) no puede completarse a su extremo 5′ porque no hay manera de iniciar la porción DNA de la cadena exactamente al final de la plantilla de DNA. Así, después de eliminado el cebador de RNA, la nueva cadena se encuentra incompleta en su extremo 5′. La limitación de la finalización de las cadenas de DNA en una plantilla lineal se denomina **problema de la terminación** de la replicación del DNA. Algunas células eucariotas añaden pequeñas secuencias repetitivas a los extremos de los cromosomas utilizando una enzima conocida como telomerasa a fin de evitar el acortamiento del DNA con cada ronda sucesiva de replicación.

La replicación de los DNA lineales de los virus debe resolver el problema de la terminación

Un número de virus se enfrentan al problema de la terminación durante la replicación de sus genomas lineales, pero ninguno utiliza la telomerasa celular para sintetizar extremos de DNA. No compete al alcance del presente texto detallar todas las estrategias que los virus han desarrollado a fin de lidiar con el problema de la terminación, pero vale la pena mencionar algunas de las características estructurales que se encuentran en los genomas lineales virales cuya presencia se relaciona con las soluciones al problema de la terminación. Estas estructuras se diagraman de manera esquemática en la **figura 6-16**. El genoma lineal de doble cadena del bacteriófago λ

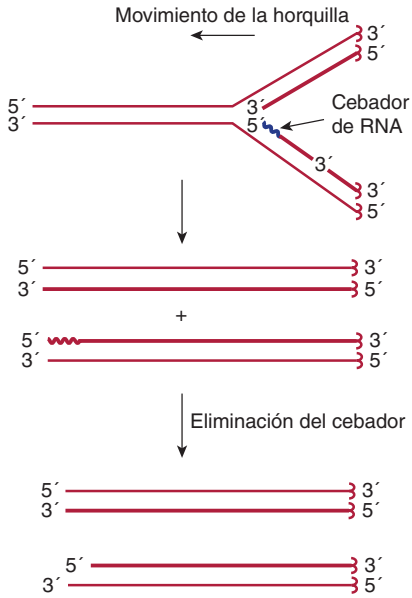


FIGURA 6-15. Problema de la terminación de la replicación del DNA.

posee extensiones de cadena única de 12 pb que son complementarias en secuencia entre sí y que, por ende, se denominan **extremos cohesivos**. Muy poco después de ingresar en el interior de la célula, los dos extremos se aparean para convertir el genoma lineal en una molécula circular a fin de evitar el problema de la terminación en la replicación. El genoma del adenovirus de cadena doble contiene una molécula de proteína unida de manera covalente al extremo 5′ de ambas cadenas. Estas proteínas proporcionan los cebadores requeridos para iniciar la síntesis de cadenas de DNA durante la replicación, eludiendo la necesidad de cebadores de RNA y resolviendo así el problema final en la replicación. El genoma de cadena única del parvovirus contiene una secuencia autocomplementaria en el extremo 3′, lo que ocasiona que la molécula se doble sobre sí misma, como una horquilla para pelo, y hace que se cebe a sí misma para la replicación del DNA. Los poxvirus contienen genomas lineales de doble cadena con extremos continuos. En los genomas de los parvovirus y los poxvirus, las soluciones al problema de la terminación crean problemas adicionales que necesitan resolverse a fin de producir los productos de replicación que sean idénticos a los genomas iniciales.

Virus RNA

Debido a que las funciones nucleares están primordialmente diseñadas para un metabolismo de DNA, los virus RNA se replican principalmente en el citoplasma. Además, las células no contienen las RNA polimerasas que pueden copiar las plantillas de RNA (transcripción o replicación del RNA basada en RNA). Por ende, los virus RNA no sólo necesitan codificar transcriptasas o polimerasas (que se requieren para la transcripción), como se discutió antes, sino que tienen que proporcionar las replicasas o polimerasas que se requieren para duplicar el genoma de RNA en los genomas de RNA de su progenie. No sólo eso, a excepción de los casos de los fagos RNA y de los picornavirus, en los que la transcripción y la replicación son sinónimas, los virus de RNA deben separar temporal y funcionalmente la transcripción de la replicación. Así, el requisito es especialmente evidente en el caso de los rhabdovirus, paramixovirus, togavirus y coronavirus, en los que un genoma completo, o copia complementaria del genoma, se transcribe a un conjunto de mRNA monocistrónicos de tamaño pequeño a inicios de la infección. Después de que se inicia la replicación, estas mismas plantillas se utilizan para sintetizar las hebras de tamaño completo para la replicación.

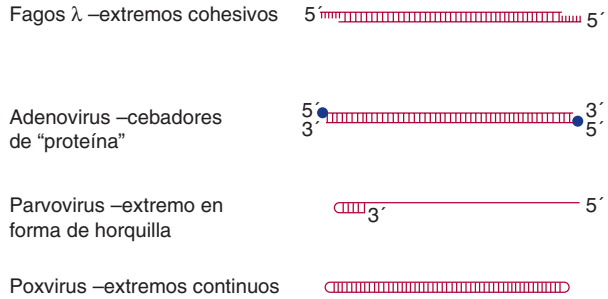

Fagos λ –extremos cohesivos
Adenovirus –cebadores de "proteína"
Parvovirus –extremo en forma de horquilla
Poxvirus –extremos continuos

FIGURA 6-16. Algunas soluciones al problema de la terminación.

Los virus RNA deben codificar sus propias polimerasas o transcriptasas

Existen dos mecanismos que separan el proceso de la transcripción del de la replicación. Primero, en algunos casos, la transcripción se restringe a partículas subvirales e implica una transcriptasa que se transporta al interior de la célula dentro del virión. Segundo, en otros casos, el proceso de replicación implica ya sea una RNA polimerasa funcionalmente diferente o depende de la presencia de alguna otra proteína accesoria específica del virus que dirige la síntesis de las copias completas de la plantilla más que de los mRNA monocistrónicos más cortos. En los reovirus, el cambio de transcripción a replicación parece involucrar la síntesis de una replicasa que convierte a los mRNA (+) sintetizados al inicio de la infección en segmentos genómicos de doble cadena.

La transcripción y la replicación deben ser separadas para la mayoría de los virus RNA

Las RNA polimerasas virales, al igual que las DNA polimerasas, sintetizan las cadenas sólo en una dirección; sin embargo, en términos generales, las RNA polimerasas pueden iniciar la síntesis de cadenas nuevas sin necesidad de cebadores. Por ende, no existe un problema de la terminación evidente en la replicación del RNA. Hay una excepción a esta regla general. Los picornavirus contienen una proteína que está unida en forma covalente al extremo 5′ del genoma, que se denomina **VPg**. Esta proteína se encuentra presente en el RNA viral porque está involucrada en el cebado de los nuevos genomas RNA durante la infección, de manera similar al proceso que se describió antes para los adenovirus.

Los picornavirus utilizan una proteína para cebar la síntesis de RNA

ENSAMBLAJE DE VIRUS CON CÁPSIDE DESNUDA Y NUCLEOCÁPSIDES

El proceso de encerrar el genoma viral en una proteína se denomina ensamblaje o **encapsidación**. Hay cuatro principios generales que gobiernan la construcción de las cápsides y nucleocápsides. Prime-

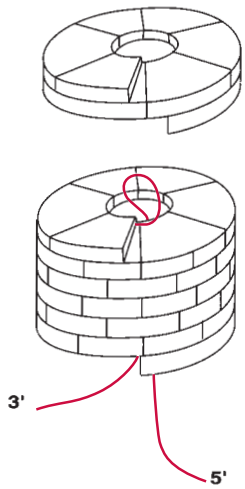


FIGURA 6-17. Ensamblaje del virus del mosaico del tabaco.

ro, el proceso por lo general implica el autoensamblaje de las partes componentes; segundo, el ensamblaje es paso a paso y ordenado; tercero, las subunidades estructurales proteicas o protómeros normalmente se preforman en capsómeros en preparación para el proceso final de ensamblaje; cuarto, el ensamblaje a menudo se inicia en un *locus* particular del genoma denominado **sitio de empaquetamiento**.

Las cápsides y nucleocápsides se autoensamblan a partir de capsómeros preformados

Virus con simetría helicoidal

El ensamblaje del virus del mosaico del tabaco (TMV), de forma cilíndrica, se ha estudiado en forma extensa y proporciona un modelo para la construcción de cápsides y nucleocápsides helicoidales. En el caso del TMV, se preforman discos en forma de rosquilla que contienen un número de subunidades estructurales y se añaden por pasos a la estructura creciente. La elongación sucede en ambas direcciones a partir de un sitio de empaquetamiento específico en el RNA viral de cadena única (**figura 6-17**). La adición de cada disco implica una interacción entre las subunidades proteicas del disco y el genoma de RNA. La naturaleza de esta interacción es tal que el proceso de ensamblaje termina cuando se alcanzan los extremos del RNA. Las subunidades estructurales, así como el RNA, describen una trayectoria helicoidal en la partícula viral final.

El virus del mosaico del tabaco es un modelo para la construcción de los componentes virales

Las características básicas de diseño que se han dilucidado para el TMV probablemente se apliquen, en general, al ensamblaje de las nucleocápsides de los virus con envoltura. Así, es probable que las subunidades proteicas individuales estén íntimamente asociadas con el RNA y que los complejos nucleoproteicos se ensamblen por la adición paso a paso de subunidades proteicas o de complejos de subunidades. En el caso del virus de la influenza y de otros virus helicoidales con genomas segmentados, los diversos segmentos del genoma se ensamblan en las nucleocápsides de manera independiente y después se unen durante el ensamblaje del virión por un mecanismo que aún no se comprende del todo. Es notable que virtualmente todos los virus RNA humanos con simetría helicoidal cuenten con envolturas.

Virus con simetría icosaédrica o cúbica

Tanto para fagos como para virus humanos, las cápsides icosaédricas normalmente se ensamblan con anterioridad y los genomas de ácidos nucleicos, normalmente mezclados en un complejo con proteínas de condensación, se introducen en las estructuras vacías. En apariencia, la construcción de las cápsides huecas parece suceder por un proceso de autoensamblaje, en ocasiones auxiliado por otras proteínas. El ensamblaje por pasos de los componentes implica la agregación inicial de subunidades estructurales en pentámeros y hexámeros, seguida de la condensación de estos capsómeros para formar la cápside hueca. En algunos casos, parece que un pequeño complejo de proteínas de cápside se asocia de manera específica con el genoma viral y ensambla la cápside completa alrededor del genoma, creando un núcleo.

Por lo general, las cápsides se ensamblan con anterioridad y los genomas se introducen en ellas

La morfogénesis de un bacteriófago complejo como el T4 implica la prefabricación de cada una de las subestructuras principales por vías separadas, seguida de la construcción ordenada y secuencial de la partícula final a partir de sus partes componentes (**figura 6-18**). Un paso intermedio en el ensamblaje de la cabeza del bacteriófago es una estructura vacía que contiene una red de proteínas internas que se elimina antes de la inserción del ácido nucleico. Los constituyentes de esta red a menudo se denominan, de forma apropiada, **proteínas de andamiaje**, que aparentemente proporcionan el entramado necesario para sostener a los capsómeros en posición durante las primeras etapas del ensamblaje de la cabeza.

Las cabezas, colas y fibras de la cola de los fagos se sintetizan por separado y después se ensamblan

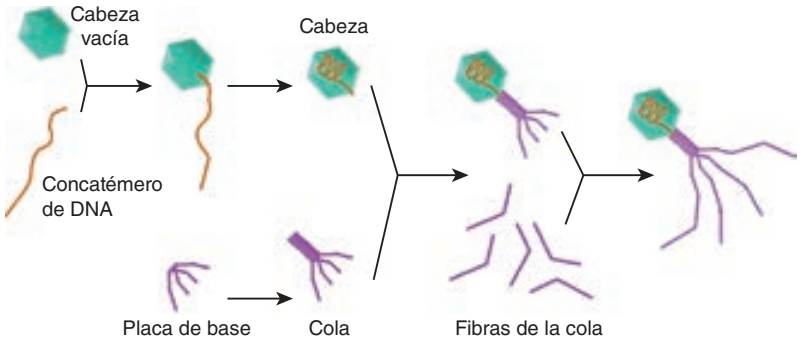


FIGURA 6-18. Ensamblaje de un bacteriófago T4.

Para muchos bacteriófagos DNA y para los herpesvirus, los productos de la replicación son moléculas lineales largas de DNA que se conocen como **concatémeros**, constituidos de repeticiones en tándem, cabeza con cola, de unidades tamaño genoma. Durante la inserción del DNA en las cápsides preformadas, estos concatémeros se fragmentan por acción de las nucleasas codificadas por el virus a fin de generar trozos tamaño genoma.

Parte del DNA de los fagos se replica para producir concatémeros

Existen dos mecanismos para determinar los sitios correctos de la fragmentación de la nucleasa durante el empaquetamiento de un concatémero. El bacteriófago λ y los herpesvirus ejemplifican un tipo de mecanismo en el que la enzima que realiza los cortes es una nucleasa específica de la secuencia. La enzima se encuentra preparada en el orificio de la cápside a medida que el DNA se inserta en la misma y, justo antes de que ingrese el sitio específico de corte, se fragmenta el DNA. En el caso del bacteriófago λ, los cortes se realizan en hebras opuestas, a distancias de 12 pb, a fin de generar las extremidades cohesivas. Los bacteriófagos T4 y P1 son ejemplos de virus bacterianos que ilustran el segundo mecanismo. En estos fagos, la nucleasa no reconoce una secuencia particular de DNA sino que, más bien, corta el concatémero cuando la cápside se llena. Debido a que la cabeza de un bacteriófago puede dar cabida a poco más que el equivalente de un genoma de DNA y a que el empaquetamiento puede iniciarse en cualquier punto del DNA, el mecanismo de "cabeza llena" produce genomas terminalmente redundantes (se encuentra la misma secuencia a ambos extremos) y circularmente permutados. El empaquetamiento no específico en cuanto a la secuencia de DNA explica la razón por la que el bacteriófago P1 es capaz de incorporar el DNA hospedador en las partículas del fago, promoviendo, así, una transducción generalizada (véase el capítulo 21). El bacteriófago T4 no lleva a cabo una transducción generalizada porque el DNA bacteriano se degrada por completo en nucleótidos a inicios de la infección.

Los mecanismos para el cortado del DNA bacteriófago durante el empaquetamiento implican nucleasas específicas de sitio o fragmentación de "cabeza llena"

El DNA del hospedador se puede incorporar por el mecanismo de "cabeza llena", lo que ocasiona una transducción generalizada

LIBERACIÓN

Bacteriófagos

La mayoría de los bacteriófagos escapan de las células infectadas mediante la codificación de una o más enzimas que se sintetizan a finales de la fase de latencia y que ocasionan la lisis de la célula. Las enzimas son lisozimas o peptidasas que debilitan la pared celular mediante la fragmentación de uniones específicas en la capa de peptidoglucano. Las células dañadas explotan a causa de la presión osmótica.

Los fagos codifican lisozimas o peptidasas que lisan las paredes de la célula bacteriana

VIRUS HUMANOS

MUERTE CELULAR

Casi todas las células que padecen de una infección productiva mueren (véase el texto que sigue para las excepciones), presuntamente porque el programa genético viral es dominante y prohíbe la continuación de las funciones celulares normales que se requieren para su supervivencia. En muchos casos, la interferencia viral directa con los procesos metabólicos celulares normales conduce a la muerte celular. Por ejemplo, los picornavirus cancelan la síntesis de proteínas del hospedador poco después de la infección y muchos virus DNA humanos interfieren con los controles normales del ciclo celular. En muchos casos, el resultado final de estas agresiones es el desencadenamiento de una respuesta de estrés celular denominada muerte celular programada o **apoptosis**. Se sabe que algunos virus codifican proteínas que demoran o bloquean la apoptosis, probablemente para diferir la muerte de la célula hasta que se haya terminado el ciclo de replicación viral. A la larga, la lisis celular que acompaña la muerte de la célula es responsable de la liberación de los virus con cápside desnuda al ambiente.

Los virus con cápside desnuda que carecen de mecanismos específicos de lisis se liberan al momento de la muerte de la célula

Algunos virus bloquean o demoran la apoptosis para permitir que se complete el ciclo de replicación viral

GEMACIÓN

La mayoría de los virus humanos con envoltura adquieren su membrana al brotar, ya sea a través de la membrana plasmática o, en el caso de los herpesvirus, a través de la membrana de una vesícula exocítica. Así, para estos virus, la liberación de la célula se combina con la última etapa del ensamblaje del virión. A la larga, los herpesvirus escapan de la célula cuando la membrana de la vesícula exocítica se fusiona con la membrana plasmática. En apariencia, los poxvirus programan la síntesis de su propia membrana externa. No se sabe cómo se ensambla la envoltura del poxvirus sobre la nucleocápside.

La mayoría de los virus con envoltura adquieren la misma durante su liberación por gemación

Los poxvirus sintetizan sus propias envolturas

Los cambios de membrana que acompañan a la gemación parecen ser el exacto contrario del proceso de entrada descrito antes para aquellos virus que ingresan por fusión directa (compare la figura 6-11 con la **figura 6-19**). La región de la membrana celular donde ha de presentarse la gemación adquiere un agrupamiento de espículas virales de glucoproteína. Estas proteínas se sintetizan por la vía que normalmente transporta las proteínas de la membrana celular a la superficie de la célula a través del aparato de Golgi. En el sitio del agrupamiento de glucoproteínas, la parte interna de la membrana se cubre de una proteína estructural del virión llamada **proteína matriz o M**. Es probable que la acumulación de la proteína matriz en la localización adecuada se facilite por la presencia de un sitio de unión para la proteína matriz del lado citoplásmico de la espina de glucoproteína transmembrana. La proteína matriz trae la nucleocápside terminada, lo que desencadena el proceso de envoltura que conduce a la liberación de la partícula completa al exterior (figura 6-19).

Primero, el sitio de la membrana donde se da la gemación adquiere espinas y proteína matriz especificadas por el virus

En el caso de los virus que presentan gemación, es importante señalar que la membrana plasmática de la célula infectada contiene glucoproteínas especificadas por el virus que representan antígenos extraños (virales). Esto significa que las células infectadas se convierten en objetivos para el sistema inmune. De hecho, los linfocitos

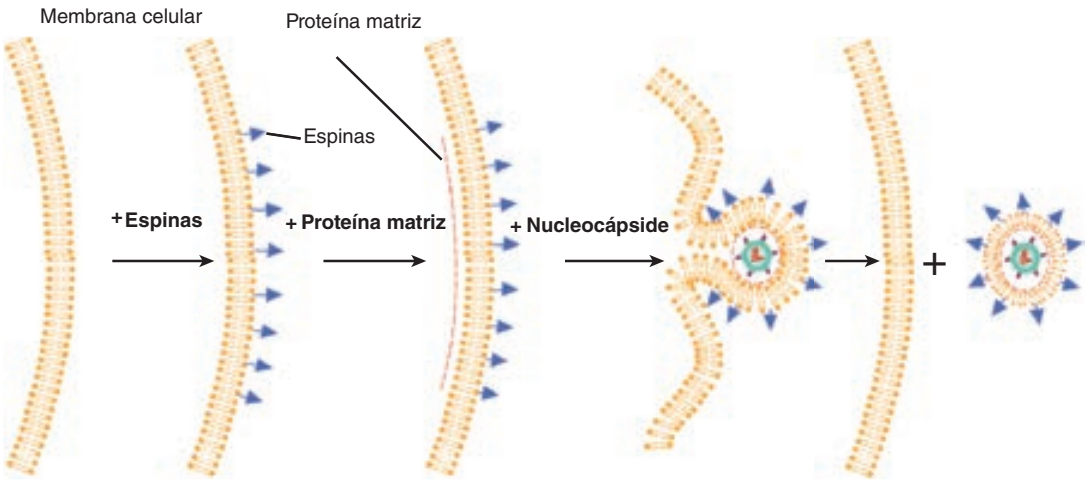


FIGURA 6-19.
Liberación viral por gemación.

T citotóxicos que reconocen estos antígenos pueden ser un factor significativo en el combate contra una infección viral.

El proceso de gemación viral normalmente no conduce de manera directa a la muerte celular porque la membrana plasmática puede repararse después de la gemación. Es probable que, en el caso de los virus con envoltura, al igual que en el caso de los virus con cápside desnuda, la muerte celular se deba a la pérdida de funciones celulares normales necesarias para la supervivencia o a una apoptosis. A diferencia de la mayoría de los retrovirus que no matan a la célula hospedadora, el VIH-1 es citotóxico. Aunque no se comprende del todo el mecanismo de muerte celular provocado por el VIH-1, se cree que los factores tales como la acumulación de DNA viral en el citoplasma, los efectos tóxicos de algunas proteínas virales, las alteraciones en la permeabilidad de la membrana plasmática y la fusión entre células contribuyen al potencial citotóxico de este virus.

El proceso de gemación rara vez induce la muerte celular

La mayoría de los retrovirus (a excepción del VIH-1) se reproducen sin muerte celular

SUPERVIVENCIA CELULAR

En el caso de los retrovirus (a excepción del VIH-1 y otros lentivirus) y de los bacteriófagos filamentosos, la reproducción viral y la supervivencia celular son compatibles. Los retrovirus convierten su genoma de RNA en DNA de cadena doble, que se integra en el cromosoma de la célula hospedadora y se transcribe exactamente de la misma forma que cualquier otro gen celular (véase el capítulo 18). Así, el impacto sobre el metabolismo celular es mínimo. Además, el virus brota a través de la membrana plasmática sin ocasionar daño permanente alguno a la célula.

Los fagos filamentosos se ensamblan durante la extrusión sin dañar a las células

Debido a que los fagos filamentosos son virus con cápside desnuda, la supervivencia de la célula es aún más notable. En este caso, la cápside helicoidal se ensambla sobre el genoma condensado de DNA de cadena única al tiempo que la estructura se extruye a través tanto de la membrana como de la pared celular de la bacteria. En este caso, se desconoce la manera en que la célula se libra de un daño permanente. Como con los retrovirus, la célula infectada continúa produciendo virus de manera indefinida.

CUANTIFICACIÓN DE VIRUS

Prueba de hemaglutinación

En el caso de algunos virus humanos, los eritrocitos de una o más especies animales contienen receptores para las proteínas de unión de los viriones. Debido a que los receptores y las proteínas de unión se encuentran presentes en copias múltiples en las células y viriones, respectivamente, un exceso de partículas virales cubre las células y hace que se agreguen. Este fenómeno de agregación se descubrió por primera vez con el virus de la influenza y se denomina **hemaglutinación**. De manera apropiada, la proteína de unión viral en el virión de la influenza se conoce como **hemaglutinina**. Además, la presencia de la hemaglutinina en la membrana plasmática de la célula infectada significa que tanto la célula como el virión unen los eritrocitos. Esta reacción, conocida como **hemadsorción**, es un indicador útil de infección por ciertos virus.

Las proteínas de unión del virión y de la célula infectada también unen los eritrocitos

La hemaglutinación se puede utilizar para estimar el volumen de partículas virales en una muestra que contiene virus. Se mezclan muestras de diluciones seriadas de la preparación del virus con una cantidad constante de eritrocitos y se permite que la muestra se asiente en un tubo de ensayo. Los glóbulos rojos se precipitan al fondo y forman una capa delgada y dispersa. Si hay una cantidad insuficiente del virus para aglutinar los eritrocitos, se asientan al fondo del tubo y forman un botón comprimido. La diferencia se evalúa con facilidad a simple vista y el punto final de la aglutinación se utiliza como medida relativa de la concentración de virus dentro de la muestra.

Recuento en placa

El recuento en placa es un método para determinar el volumen de viriones infecciosos en una preparación viral o lisado. Se hacen diluciones seriadas de la muestra y se añade una alícuota de cada dilución a un enorme exceso de células hospedadoras susceptibles. En el caso de los virus humanos, las células hospedadoras normalmente se unen al fondo de una caja de Petri de plástico; en el caso de células bacterianas, la adsorción en forma típica se lleva a cabo en una suspensión celular. En ambos casos, más adelante, las células se hunden en un medio semisólido, como agar, que evita que los

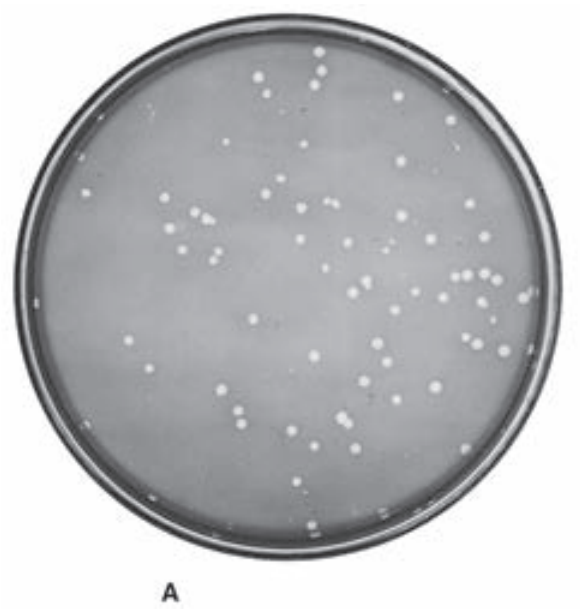


FIGURA 6-20. Recuentos en placa. A. Bacteriófago λ. **B.** Adenovirus.

viriones liberados se extiendan a lo largo de la totalidad de la población celular. Así, el virus liberado de la ronda inicial y rondas subsiguientes de la infección puede invadir sólo a las células en las inmediaciones de la célula infectada inicial de la caja. El resultado final es una depuración claramente visible de células muertas en cada uno de los sitios de la caja donde se localizaba una de las células infectadas originales. Esta depuración se denomina **placa** (**figura 6-20**). En el caso de células humanas, es común que su visualización requiera de tinción. Mediante el conteo del número de placas y al corregir el factor de dilución, puede calcularse el volumen viral en la muestra original. Por lo común, este volumen se expresa como el número de unidades de formación de placa por mililitro (ufp/ml).

Recuento en placa: se añaden diluciones de virus a un exceso de células inmovilizadas en agar

Los virus en replicación infectan únicamente a las células adyacentes, produciendo placas que pueden contarse

Análisis inmunológico

El antígeno viral puede cuantificarse mediante el uso de la especificidad antígeno-anticuerpo según se mide con el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y el ensayo de inmunofluorescencia (EIF). Al igual que en otras pruebas, en los análisis inmunológicos deben determinarse la especificidad antígeno-anticuerpo y las condiciones. Para la mayoría de los virus, existen anticuerpos comerciales disponibles que se pueden utilizar para detectar o cuantificar el antígeno de los virus en cultivos y líquidos corporales, biopsias de tejido, suero, plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR). El ejemplo más común es la detección y, en ocasiones, la cuantificación del virus sincitial respiratorio por EIF donde se miden los antígenos del virus sincitial respiratorio en lavados nasofaríngeos y de garganta, esputo o lavado bronquioalveolar. Así también, es posible detectar y cuantificar los antígenos virales en sangre (plasma o suero), lo que puede proporcionar información acerca de la cantidad de virus presentes en la sangre. Por ejemplo, el VIH puede cuantificarse por los niveles de antígeno p24 (de cápside) en el líquido de cultivo o sangre.

Al utilizar la especificidad antígeno-anticuerpo, es posible identificar los antígenos virales mediante la prueba de ELISA

Análisis molecular

Los genomas virales, tanto de RNA como de DNA, pueden cuantificarse a fin de determinar la cantidad de virus (carga viral) en sangre (suero o plasma) o en cualquier muestra dada. De inicio, los genomas RNA de los virus se transcriben inversamente a cDNA mediante la enzima transcriptasa inversa y después se amplifican a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, los genomas virales de DNA se pueden amplificar de manera directa mediante PCR a fin de cuantificar los genomas virales. Con base en el número de copias del genoma viral se puede determinar la cantidad de virus en cualquier muestra; se trata del método más sensible y específico que se utiliza para la detección y cuantificación de genomas virales. Se usa la PCR de manera rutinaria para determinar la carga viral en infecciones por VIH, virus de la hepatitis C y de otro tipo.

Los genomas de DNA y RNA de los virus se pueden cuantificar por medio de la PCR

GENÉTICA VIRAL

Los virus por lo general utilizan dos mecanismos, la mutación y la recombinación, a través de los cuales cambian los genomas virales durante la infección y existen consecuencias médicas para algunos de estos casos. Para los bacteriófagos DNA, la proporción de partículas infecciosas a partículas totales normalmente se acerca a un valor de uno; ese no es el caso de los virus humanos. De manera típica, la mayoría de las partículas derivadas de una célula infectada con un virus humano no resultan infecciosas en otras células según lo que determinan los recuentos en placa. Aunque parte de esta discrepancia podría atribuirse a la ineficiencia de los procedimientos de análisis, es claro que se producen muchas partículas defectuosas. En parte, esta producción de partículas defectuosas se debe a que las tasas de mutación de los virus humanos son inusualmente elevadas y porque muchas infecciones suceden a multiplicidades altas, donde los genomas defectuosos se complementan por virus no defectuosos, por lo que se propagan.

La mayoría de las partículas virales humanas que provienen de una célula infectada son defectuosas

Mutación

Muchos virus DNA utilizan la maquinaria de síntesis de DNA del hospedador para replicar sus genomas; por ende, se benefician de los mecanismos de detección y corrección de errores que utiliza la célula. Sin embargo, los virus humanos de gran tamaño (adenovirus, herpesvirus y poxvirus) codifican sus propias DNA polimerasas y estas enzimas no son tan efectivas en cuanto a corrección de errores como las polimerasas celulares. Los elevados índices de error resultantes en la replicación del DNA les proporcionan a los virus el potencial de una tasa elevada de evolución, pero también son parcialmente responsables de la alta cantidad de partículas virales defectuosas.

La replicación de virus RNA se caracteriza por índices de error aún más elevados ya que las RNA polimerasas virales no contienen capacidades de detección y corrección de errores de ningún tipo. El resultado es que las tasas de error para los virus RNA por lo común se acercan a un error por cada 2 500 a 10 000 nucleótidos polimerizados. Este elevado índice de incorporación errada significa que incluso en el caso de los virus RNA más pequeños, casi cada ronda de replicación introduce uno o más cambios de nucleótidos en algún lugar del genoma. Si uno supone que los errores se introducen de forma aleatoria, la mayoría de los miembros de una clona (p. ej. en una placa), son genéticamente distintos a todos los demás miembros de dicha clona. La mezcla resultante de diferentes secuencias genómicas para un virus RNA particular se ha llegado a conocer como cuasiespecie a fin de enfatizar que el nivel de variación genética es mucho mayor del que por lo normal existe para una especie.

Debido a la redundancia en el código genético, algunas mutaciones son silenciosas y no se reflejan en cambios a nivel proteico, pero muchas suceden en genes esenciales y contribuyen al gran número de partículas defectuosas que se encuentran para los virus RNA humanos. El concepto de estabilidad genética adquiere un nuevo significado en vista de estas consideraciones, y la población de virus RNA como un todo mantiene cierto grado de homogeneidad sólo a causa del alto grado de aptitud que exhibe un subconjunto de posibles secuencias genómicas. Así, existen poderosas fuerzas selectivas que operan de manera continua sobre una población a fin de eliminar la mayoría de los mutantes que no logran competir con los muy pocos miembros exitosos de la población. No obstante, cada vez que el ambiente cambia (p. ej., con la aparición de anticuerpos neutralizantes), se selecciona un nuevo subconjunto de la población y se mantiene siempre que las fuerzas selectivas permanezcan constantes.

Los elevados índices de error de los virus RNA producen poblaciones genéticamente heterogéneas

Las altas tasas de mutación de los virus RNA les confieren una plasticidad genética que conduce con facilidad a la ocurrencia de variantes genéticas y permite una veloz adaptación a condiciones ambientales novedosas. Por ejemplo, es probable que el enorme número de serotipos de rinovirus que ocasionan el resfriado común refleje el potencial de variar por mutación. Aunque el cambio genético rápido sucede en el caso de la mayoría de los virus, si no es que en todos, ningún virus RNA de importancia médica ha exhibido este fenómeno de manera tan evidente como el virus de la influenza. Las mutaciones de punto se acumulan en los genes de influenza que codifican ambas proteínas de envoltura (hemaglutinina y neuraminidasa), lo que ocasiona cambios en la estructura antigénica de los viriones. Estos cambios conducen a nuevas variantes que no reconoce el sistema inmunitario de los individuos previamente infectados. Este fenómeno se conoce como **desviación antigénica** (véase el capítulo 9). La **figura 6-21** muestra el efecto de las mutaciones que producen la desviación antigénica. En apariencia, los dominios de las dos proteínas de envoltura que son de la máxima importancia para el reconocimiento inmune no son esenciales para la entrada del virión y, a consecuencia de esto, pueden tolerar cambios de aminoácidos que conducen a una variación antigénica. Es posible que esta característica distinga a la influenza de otros virus RNA humanos que poseen los mismos índices elevados de mutación, pero que no exhiben tasas tan altas de desviación antigénica. La desviación antigénica en los virus epidémicos de influenza año con año requiere que se hagan actualizaciones continuas de las cepas que se utilizan para producir las vacunas.

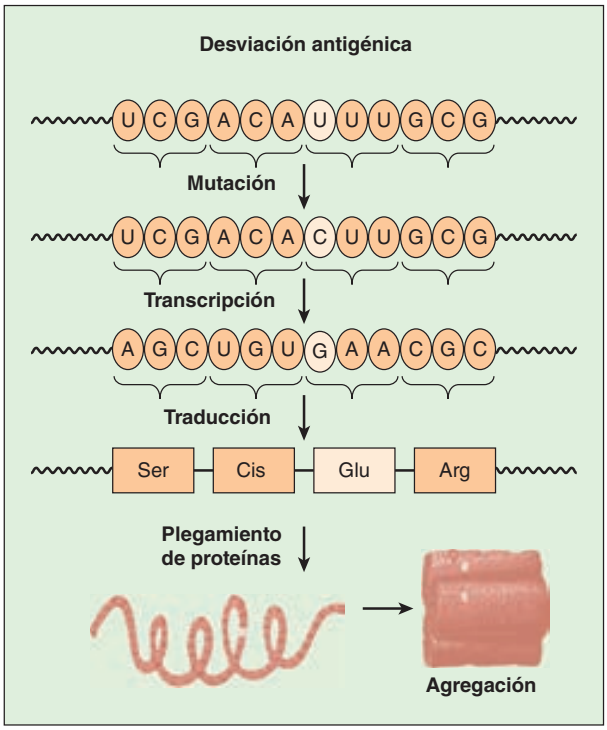


FIGURA 6-21. Mutación de punto que ocasiona la desviación antigénica.

Los altos índices de mutación permiten la adaptación a condiciones alteradas

Las mutaciones son responsables de la desviación antigénica en los virus de la influenza

Los retrovirus también muestran altos niveles de variación a causa de la enzima transcriptasa inversa propensa a errores que convierte el RNA retroviral en DNA de cadena doble. Por ejemplo, los índices de error de la transcriptasa inversa del VIH-1 son de cerca de cuatro a cinco errores por cada transcripción inversa del genoma. Una vez que el DNA viral se ha integrado al cromosoma de la célula hospedadora, el DNA retroviral se transcribe por la RNA polimerasa II del hospedador, que es capaz de generar errores. De manera acorde, el VIH-1 exhibe altas tasas de mutación y esto le da

al virus la capacidad de evolucionar con rapidez ante las condiciones cambiantes del hospedador infectado. Esta variación genética ha dado por resultado diversas clases o subtipos de VIH-1 en todo el mundo.

Los altos índices de mutación en los retrovirus se deben a la transcriptasa propensa a errores

Los retrovirus que exhiben altos índices de variación antigénica tales como el VIH-1 representan un problema particularmente difícil para el desarrollo de vacunas efectivas. Se están haciendo intentos por identificar los dominios conservados y, por ende, presumiblemente esenciales, de las proteínas de la envoltura de estos virus, lo que podría ser de utilidad para desarrollar una vacuna genéticamente diseñada.

La variación antigénica del VIH-1 dificulta el desarrollo de una vacuna

Fenómeno de von Magnus y partículas defectuosas interferentes

En los estudios iniciales con el virus de la influenza, se observó que los pases seriados de reservas virales a altas multiplicidades de infección condujeron a una disminución continua del título infeccioso con cada pase. Al mismo tiempo, aumentó el volumen de partículas no infecciosas. Como se discute más adelante, los genomas no infecciosos interfieren con la replicación del virus infeccioso y, por ende, se denominan **partículas defectuosas interferentes (DI)**. Más adelante, estas observaciones se extendieron hasta incluir a casi todos los virus DNA humanos, así como a los virus RNA humanos. En la actualidad, el fenómeno lleva el nombre de von Magnus, quien describió las observaciones iniciales con los virus de influenza.

Las partículas defectuosas interferentes se acumulan a multiplicidades elevadas de infección

Una combinación de dos sucesos separados conduce al **fenómeno von Magnus**. Primero, se presentan mutaciones por deleción a una frecuencia significativa para todos los virus. En el caso de los virus DNA, los mecanismos no se comprenden del todo, pero en teoría las deleciones suceden a causa de errores en la replicación o a causa de recombinaciones no homólogas. La base para la presentación de deleciones en los virus RNA se comprende mejor. Todas las RNA replicasas tienden a disociarse de la plantilla de RNA, pero permanecen ligadas al extremo de la cadena creciente de RNA. Al volver a asociarse con la misma plantilla o con otra diferente en una localización distinta, la replicasa "termina" la replicación, pero en el proceso crea una molécula de RNA más corta o más larga. Un subconjunto de estas variantes posee las señales adecuadas para iniciar la síntesis de RNA y continúa la replicación. Debido a que las variaciones por deleción en la población requieren menor tiempo para completar un ciclo de replicación, a la larga predominan y constituyen las partículas DI.

Las deleciones son el resultado de errores en la replicación, recombinación o disociación-reasociación de las replicasas

Segundo, como su nombre implica, las partículas DI interfieren con la replicación de partículas no defectuosas. La interferencia sucede porque las partículas DI compiten de manera exitosa con los genomas no defectuosos por el suministro limitado de enzimas de replicación. Así, los viriones liberados al final de la infección se encuentran enriquecidos para las partículas DI. Con cada infección subsiguiente, las partículas DI pueden predominar sobre las partículas normales siempre y cuando la multiplicidad de la infección sea lo bastante elevada como para que cada célula esté infectada con al menos una partícula infecciosa normal. Si se satisface dicha condición, entonces la partícula normal puede complementar cualquier defecto presente en las partículas DI y proporcionar todas las proteínas virales necesarias para la infección. Sin embargo, al paso del tiempo, a medida que siguen los pases seriados, la multiplicidad de las partículas infecciosas baja por debajo de uno y la mayoría de las células se ven infectadas únicamente con partículas DI. Cuando esto sucede, la proporción de partículas DI en los virus progenie disminuye.

Las partículas defectuosas interferentes compiten con las partículas infecciosas para la obtención de enzimas de replicación

En la buena práctica de laboratorio, los pases de las reservas vitrales se realizan a diluciones elevadas para evitar el problema de que emerjan altos volúmenes de partículas DI. No obstante, la presencia de las partículas DI es un factor primordial en la baja proporción de viriones infecciosos que se encuentran en todas las reservas virales.

Recombinación

Además de la mutación, la recombinación genética entre virus relacionados es una fuente principal de variación genómica. Las células bacterianas así como los núcleos de las células humanas contienen las enzimas necesarias para la recombinación homóloga del DNA. Así, no es de sorprender que surjan recombinantes a partir de infecciones mixtas que involucren dos cepas distintas del mismo tipo de virus DNA. Los bacteriófagos de mayor tamaño, como los λ o los T4, codifican sus propias enzimas de recombinación, hecho que confirma la importancia de la recombinación en el ciclo vital y, posiblemente, la evolución de estos virus. El hecho de que la recombinación también se haya observado en el caso de los poxvirus citoplásmicos sugiere que ellos también codifican sus propias enzimas de recombinación.

La recombinación homóloga es común en los virus DNA

Hasta donde se sabe, las células no poseen la maquinaria para recombinar moléculas de RNA. Sin embargo, se ha observado la recombinación al menos entre algunos virus RNA por medio de dos mecanismos distintos. El primero, que es exclusivo de los virus con genomas segmentados (ortomixovirus y reovirus), implica el reordenamiento de segmentos durante una infección mixta que involucra a dos cepas virales distintas. Se puede explicar la presencia de virus progenie recombinantes que difieren de cada progenitor por la formación de nuevas combinaciones entre los segmentos genómicos que están libres para mezclarse entre sí en algún momento durante la infección. Se cree que las recombinaciones de este tipo durante infecciones de una misma célula por ciertos virus de influenza humana y animal explicarían los ocasionales cambios drásticos en la antigenicidad del virus de la influenza humana tipo A. Estas alteraciones notables, llamadas **cambios antigénicos** (**figura 6-22**), producen cepas para las que gran parte de la población humana carece de inmunidad y que, por ende, pueden tener consecuencias epidemiológicas y clínicas enormes (véase el capítulo 9).

La recombinación de los virus con genomas segmentados de RNA implica el reordenamiento de segmentos

Es probable que el reordenamiento de segmentos en infecciones mixtas explique los cambios antigénicos en el virus de la influenza

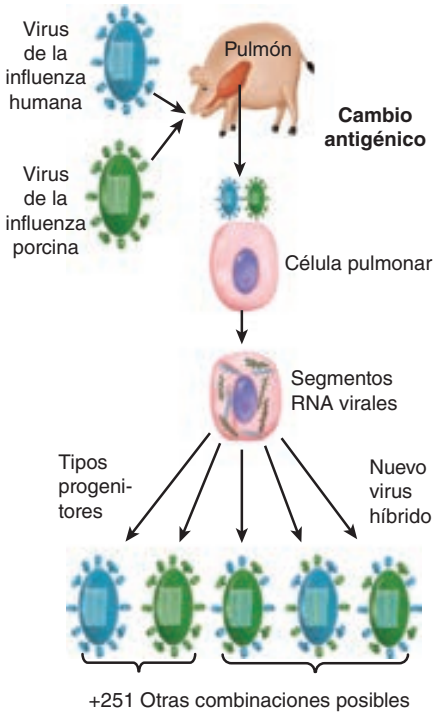


FIGURA 6-22. El reordenamiento de cepas del virus de la influenza (cambio antigénico) produce cepas nuevas.

El segundo mecanismo de recombinación de los virus RNA se ejemplifica por la recombinación genética entre formas distintas de poliovirus. Ya que el genoma RNA del poliovirus no es segmentado, no se puede argumentar la recombinación como base para los recombinantes observados. En este caso, parecería que la recombinación sucede durante la replicación por medio de un mecanismo tipo "elección de copias". Durante la síntesis de RNA, la replicasa se disocia de una plantilla y reinicia la copia sobre una segunda plantilla en el lugar exacto en que se detuvo en la primera. El resultado final es un genoma RNA progenie que contiene información proveniente de dos moléculas de RNA; por ende, cambiar de hebras durante la replicación genera un virus recombinante. Aunque esto no se observa de forma común, es probable que la mayoría de los virus RNA humanos sean capaces de este tipo de recombinación.

La replicasa de los poliovirus cambia de plantillas para generar recombinantes

También se ha argumentado un mecanismo de "elección de copia" para explicar las altas tasas de recombinación que se observan en el caso de los retrovirus. Muy al principio después de la infección, la transcriptasa inversa dentro del virión sintetiza una copia DNA del genoma RNA mediante un proceso denominado transcripción inversa. Durante el curso de la transcripción inversa, se requiere que la enzima "salte" entre dos sitios del genoma RNA (véase el capítulo 18). En apariencia, esta propiedad para cambiar de plantillas explica la manera en que la enzima genera virus recombinantes. Debido a que la transcripción inversa se lleva a cabo en las partículas subvirales, no se permite una mezcla libre de plantillas de RNA introducidas en la célula por diferentes partículas virales. No obstante, los retrovirus son diploides, ya que cada partícula transporta dos copias del genoma. Esta disposición parecería proporcionar una situación ideal para el cambio de plantillas durante la síntesis del DNA y casi con toda seguridad explica la recombinación retroviral.

La naturaleza diploide de los retrovirus permite el cambio de plantillas y la recombinación durante la síntesis de DNA

La incorporación ocasional del mRNA del hospedador dentro de las partículas retrovirales puede producir variantes oncogénicas

En ocasiones, los retrovirus empaquetan un mRNA celular en lugar de un segundo genoma RNA dentro del virión. Esta disposición puede conducir a una recombinación de elección de copia entre el genoma viral y el mRNA celular. En ocasiones, el resultado final es la incorporación de un gen celular en el genoma viral. Se cree que este mecanismo explica la producción de retrovirus altamente oncogénicos que contienen genes celulares modificados (véase más adelante).

ESTADO DE LATENCIA

Los virus temperados pueden infectar una célula e ingresar en un estado de latencia que se caracteriza por una producción viral mínima o ausente. El genoma DNA viral se replica y se segrega junto con el DNA celular cuando la célula se divide. Existen dos estados posibles para el genoma viral latente. Puede existir fuera del cromosoma (herpesvirus) como plásmido bacteriano o integrarse dentro del cromosoma (retrovirus) como el factor bacteriano F en la formación de una cepa de alta frecuencia de recombinación (HRF) (véase el capítulo 21). Debido a que el genoma latente suele ser capaz de reactivarse y entrar en un ciclo lítico, se le conoce como **provirus** o, en el caso de los bacteriófagos, como **profago**. En muchos casos, la latencia viral pasa desapercibida; sin embargo, la expresión limitada de los genes provirales de manera ocasional puede otorgarle un nuevo conjunto de propiedades a la célula. Por ejemplo, la lisogenia puede conducir a la producción de toxinas determinantes de virulencia en algunas bacterias (conversión lisogénica) y la latencia de un virus humano puede producir una transformación oncogénica.

El estado de latencia implica la infección de una célula con una producción viral mínima o ausente

Los virus latentes pueden ser silenciosos, cambiar el fenotipo celular o se les puede inducir a que ingresen en el ciclo lítico

LISOGENIA

La infección de una célula *E. coli* por parte de un bacteriófago λ puede tener dos desenlaces posibles. Una porción de las células (hasta 90%) ingresa en el ciclo lítico y produce más fagos. Las células restantes ingresan en el estado de latencia mediante la formación de lisógenos estables. La proporción de la población que se lisa depende de factores aún no definidos que incluyen el estado nutricional y fisiológico de las bacterias. En el estado lisogénico, el DNA del fago se inserta físicamente al interior del cromosoma bacteriano (véase el texto siguiente) y, así, se replica en el momento en que se replica el DNA bacteriano. De esta manera, lambda se puede replicar ya sea de forma extracromosómica, como en el ciclo lítico, o como parte del cromosoma bacteriano en la lisogenia. El único gen fago que permanece activo en un lisógeno es el gen que codifica una proteína represora que apaga la expresión de todos los genes del profago a excepción de los suyos. Esto significa que el estado lisogénico puede persistir mientras sobreviva la cepa bacteriana. Las agresiones ambientales como exposición a la luz ultravioleta o los mutágenos pueden ocasionar la inactivación del represor, lo que

ocasionaría la inducción del lisógeno. El DNA del profago se elimina del cromosoma bacteriano y se presenta un ciclo lítico.

El fago λ de *E coli* puede ser lítico o latente

Al integrarse λ, el único gen activo codifica un represor para los demás genes del fago

La inactivación del represor ocasiona la inducción y producción del virus

Una vez establecida, la perpetuación del estado lisogénico requiere de un mecanismo que garantice que las copias de los genes del fago se transmitan fielmente a ambas células hijas durante la división celular. La integración del genoma λ al cromosoma *E. coli* garantiza su replicación y segregación exitosa durante la división celular. En los lisógenos del bacteriófago P1, el genoma viral existe de forma extracromosómica como plásmido autónomo de copia única. Su replicación está cercanamente vinculada con la replicación cromosómica y las dos copias replicadas se reparten de manera precisa junto con los cromosomas celulares a las células hijas durante la división celular.

Los genomas latentes pueden existir de manera extracromosómica o pueden integrarse

Debido a su importancia mecanicista y a su pertinencia en cuanto a la conversión lisogénica y transducción fágica, la integración de λ y la reacción inversa llamada escisión se describen con cierto detalle. El bacteriófago λ se integra a través de un suceso de recombinación recíproca sitio-específico como se detalla en la figura 6-23. Existen secuencias únicas en los cromosomas tanto del fago como de la bacteria, que se conocen como sitios de unión, donde sucede el entrecruzamiento. El sitio de unión del fago se conoce como *attP*, y el sitio bacteriano, que se encuentra en el cromosoma de *E. coli* entre los operones de galactosa y biotina, se denomina *attB*. La reacción de recombinación se cataliza gracias a la proteína integrasa (Int) codificada por el fago en conjunción con dos proteínas hospedadoras y sucede por medio de una reacción altamente concertada que no requiere de una nueva síntesis de DNA.

El fago λ se integra por medio de una recombinación sitio-específica

La escisión del genoma fago después de la inducción de un lisógeno es el exacto contrario de la integración, excepto que la escisión requiere, además de la proteína Int, una segunda proteína fágica llamada Xis. En este caso, las actividades combinadas de estas dos proteínas catalizan una recombinación sitio-específica entre los dos sitios de unión que flanquean el DNA del profago, *attL* y *attR* (**figura 6-23**). Poco después de la infección, cuando está a punto de suceder la integración en las células destinadas a convertirse en lisógenos, se bloquea la síntesis de la proteína Xis. De otro modo, el DNA integrado del profago se escindiría poco después de la integración, lo que imposibilitaría una lisogenia estable. Sin embargo, después de la inducción de un lisógeno, se sintetizan tanto la integrasa como la proteína Xis y catalizan el evento de escisión que libera el DNA profágico del cromosoma.

La escisión después de la inducción de λ implica la recombinación en uniones entre el DNA del hospedador y del profago

A una frecuencia muy baja, la escisión incluye sitios adicionales a los extremos *attL* y *attR* del profago y produce una vinculación entre los genes bacterianos y el genoma fágico. Así, si un sitio a la izquierda de los genes *gal* bacterianos se recombina con un sitio dentro del genoma λ (a la izquierda del gen J, o el genoma escindido sería

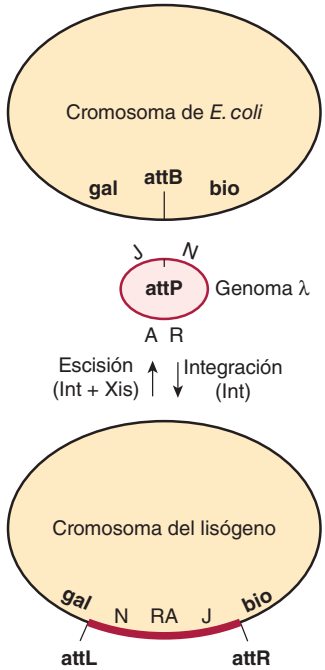


FIGURA 6-23. Integración y escisión de λ. A, J, N y R muestran las localizaciones de algunos genes λ en el genoma λ; *gal* y *bio* representan los operones galactosa y biotina de *Escherichia coli*, respectivamente.

demasiado grande para su empaquetamiento), el fago resultante podrá transducir los genes para el metabolismo de galactosa a otra célula. De manera similar, se pueden formar partículas transductoras que transporten los genes implicados en la biosíntesis de la biotina. Debido a que se pueden adquirir sólo los genes celulares adyacentes al sitio de unión por medio de un suceso aberrante de escisión, este proceso se conoce como **transducción especializada** a fin de distinguirla de la transducción generalizada, en que casi cualquier gen bacteriano puede transferirse por medio de un mecanismo de empaquetamiento de cabeza llena. ::: transducción, pág. 293

La transducción especializada sucede porque, en ocasiones, la escisión incluye genes adyacentes al genoma del fago

En ocasiones, uno o más genes fágicos, además del gen que codifica la proteína represora, se expresan en el estado lisogénico. Si la proteína expresada le confiere una nueva propiedad fenotípica a la célula, se dice que ha sucedido una conversión lisogénica. La difteria, la escarlatina y el botulismo son el resultado de toxinas producidas por bacterias que han sufrido de una "conversión" por parte de un bacteriófago temperado. En cada caso, el gen que codifica la proteína tóxica reside en el DNA del fago y se expresa junto con el gen represor en el estado lisogénico. Sigue siendo un misterio la forma en que el fago adquirió estos genes de toxinas; se especula que posiblemente se hayan adquirido mediante un mecanismo similar a la transducción especializada.

La conversión lisogénica es el resultado de la expresión de un gen profágico que altera el fenotipo celular

Diversas exotoxinas bacterianas se codifican en los fagos temperados

CAPÍTULO 7

Patogénesis de la infección viral

La patogénesis viral es el proceso por el cual los virus producen enfermedad en el hospedador. Los factores que determinan la transmisión y multiplicación viral y el desarrollo de la enfermedad en el hospedador implican interacciones complejas y dinámicas entre el virus y el hospedador susceptible. Los virus causan enfermedades cuando violan las barreras protectoras físicas y naturales primarias del hospedador; evaden las defensas locales, hísticas e inmunitarias; se propagan por el cuerpo; y destruyen células ya sea en forma directa o por medio de respuestas inmunitarias e inflamatorias colaterales. La patogénesis viral se puede dividir en varias etapas que incluyen: (1) transmisión e ingreso del virus en el hospedador; (2) propagación en el hospedador; (3) tropismo; (4) virulencia; (5) patrones de infección y enfermedad viral; (6) factores del hospedador, y (7) defensas del hospedador. Las etapas de una enfermedad viral típica y de su patogénesis (p. ej., patogénesis del poliovirus) se muestran en la **figura 7-1**.

El proceso mediante el cual los virus causan enfermedad en el hospedador se denomina patogénesis viral

Las interacciones complejas entre el virus y un hospedador susceptible producen enfermedad

Un aspecto importante de la patogénesis viral es la epidemiología viral porque permite a los médicos estudiar la distribución de los determinantes de la enfermedad en las poblaciones humanas. Los factores que influyen en la adquisición y contagio de enfermedades infecciosas son esenciales para el desarrollo de métodos de prevención y control. La infección en una población puede ser **endémica** (presente a un nivel bastante bajo pero constante), **epidémica** (mayor de la que se encuentra en general en la población) o **pandémica** (infecciones que se propagan en todo el mundo). La infección puede ser directa (contagio respiratorio del virus de influenza) o indirecta (con participación de un vector).

La epidemiología trata con la distribución de los determinantes de enfermedad en las poblaciones humanas

Varias medidas cuantitativas se expresan en términos de epidemiología como infectividad, índice de enfermedad, virulencia, incidencia y prevalencia. La **infectividad** es la tasa de ataque y se mide como la frecuencia con la que se transmite una infección cuando existe contacto entre el virus y un hospedador susceptible. El **índice de enfermedad** es el número de personas que desarrollan la enfermedad dividido entre el número total de personas infectadas. **Virulencia** es el número de casos fatales o graves por el número total de casos. **Incidencia** es el número de casos nuevos de una enfermedad dentro de un periodo específico; en general refleja un porcentaje de personas afectadas dentro de la población. **Prevalencia** es la tasa de casos que existen en una población en riesgo durante un periodo definido. La **propagación de las epidemias** tiene múltiples requisitos (infectividad, virulencia, incidencia y demás). Los factores del hospedador, como edad, predisposición genética y estado inmunológico, influyen en las manifestaciones de la enfermedad. La edad, la raza y el sexo influyen en las tasas de ataque y en la gravedad. El grado y duración de la inmunidad influyen en la frecuencia epidémica. La selección natural influye en la susceptibilidad de una población. Las pandemias de infección ocurren cuando la inmunidad es baja o ausente. Los cambios en el antígeno pueden causar la pérdida de la inmunidad cruzada. La inmunización es el método más eficaz de protección individual y comunitaria específica contra muchas enfermedades epidémicas.

TRANSMISIÓN E INGRESO

Los virus se transmiten por las vías horizontal (que es la ruta común de transmisión: de persona a persona) y vertical (transmisión de madre a hijo) (**cuadros 7-1** y **7-2**). Los virus humanos causan infecciones sistémicas o localizadas al ingresar al hospedador a través de una diversidad de vías, incluyendo inoculación directa y por las vías respiratoria, conjuntival, gastrointestinal y genitourinaria (**figura 7-2**). Además, los virus pueden ingresar al hospedador a través de un rasguño en la piel o por las superficies mucosas de diversas vías como la respiratoria, gastrointestinal o genitourinaria. La transmisión de madre a hijo (transmisión vertical) puede ocurrir dentro del útero, durante el parto (por medio del canal del parto) y a través de la lactancia.

Los virus se transmiten horizontalmente (rutas comunes) y verticalmente (madre a hijo)

La transmisión zoonótica (animal a humano) de las infecciones virales puede ocurrir debido a la mordedura de animales (p. ej., rabia) o por picadura de insectos (p. ej., dengue, fiebre amarilla, Nilo Occidental) o por inhalación de las excreciones de animales (p. ej., hantavirus, arenavirus; **cuadro 7-2**). En algunos casos, los humanos pueden adquirir el virus de la fiebre aviar (influenza aviar) de las aves silvestres o de corral, lo mismo que el virus de la influenza porcina que pueden transmitir los cerdos.

Las mordeduras o las picaduras de animales o insectos pueden transmitir virus a los seres humanos

Una vez que el virus ha entrado en el hospedador, tiene diversos periodos de incubación. El **periodo de incubación** es el tiempo

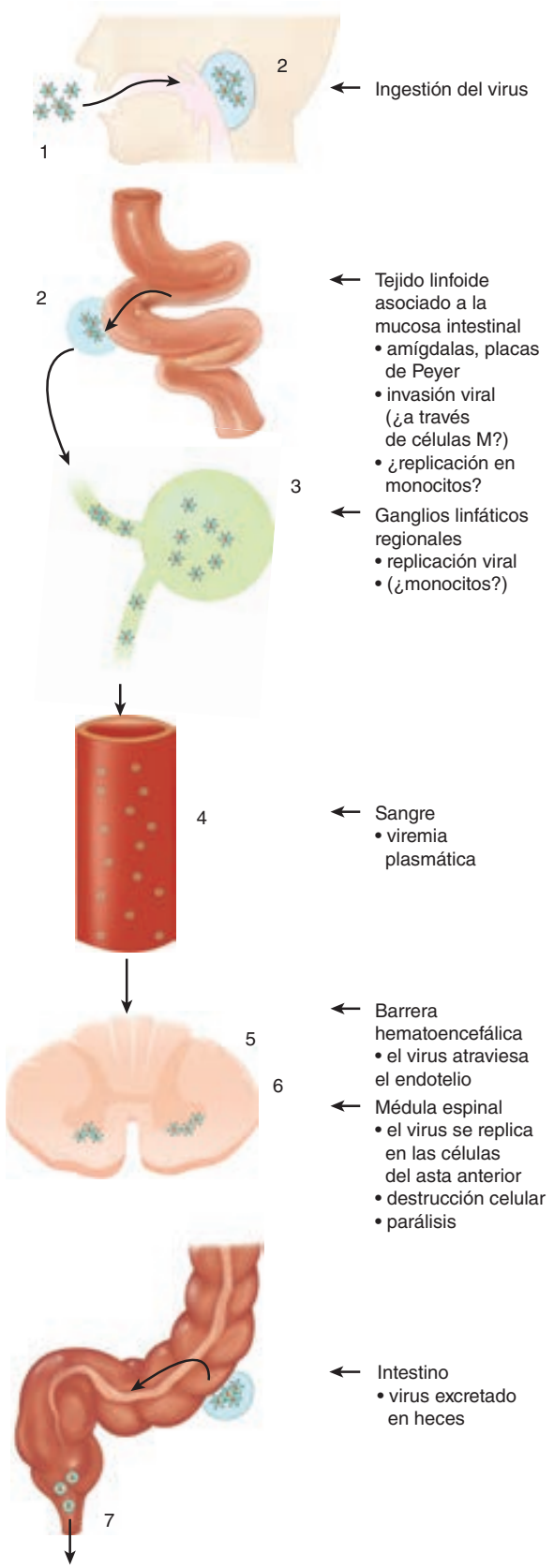


FIGURA 7-1. Etapas de la patogénesis en el poliovirus.

entre la exposición al microorganismo y la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad. Algunos virus tienen periodos cortos de incubación (influenza: 2 a 4 días), en tanto que otros tienen periodos largos de incubación (p. ej., virus de hepatitis B: semanas a varios meses). Los periodos de incubación de las infecciones virales comunes se presentan en el **cuadro 7-3**. La **comunicabilidad** de la enfermedad es la capacidad del organismo para propagarse en las secreciones, lo cual puede ocurrir al inicio del periodo de incubación. Algunos virus pueden integrarse al genoma del hospedador (VIH) o sobrevivir por medio de replicación lenta en presencia de una respuesta inmunitaria (virus de hepatitis B y C [HBV, HCV] y virus de herpes simple [VHS]). Este estado de inactividad o latencia es peligroso porque el virus puede surgir mucho después de la infección original, lo cual le permite la posibilidad de infectar a otros.

PROPAGACIÓN EN EL HOSPEDADOR

La infección viral produce ya sea **infección localizada** en el sitio de entrada o **infección diseminada** que se propaga por todo el cuerpo. Las infecciones localizadas incluyen influenza, parainfluenza, resfriado común (rinovirus, coronavirus), infecciones gastrointestinales (rotavirus, virus de Norwalk) e infecciones cutáneas (virus del papiloma). En las infecciones localizadas, los virus se difunden principalmente infectando a las células adyacentes o cercanas.

Las infecciones virales causan enfermedad localizada o sistémica

Diversos virus que causan enfermedad sistémica en el hospedador se propagan desde el sitio de ingreso al tejido blanco, donde causan daño celular después de la multiplicación. Los virus emplean dos vías principales de propagación y causan infección sistémica; a saber, propagación hematógena (por medio del torrente sanguíneo) y neural (por medio de los nervios). Algunos de los virus que causan infección sistémica o diseminada son el poliovirus, el flavivirus, el virus de la rabia, los virus de la hepatitis B y C, el VIH y otros. La patogénesis del poliovirus puede citarse como ejemplo de infección diseminada en la que el poliovirus se transmite por la vía fecal-oral y la enfermedad (poliomielitis paralítica) es causada por el sistema nervioso central (SNC; figura 7-1). Este virus se replica en los sitios de entrada en el intestino delgado y se propaga a los nódulos linfáticos regionales, donde se multiplica de nuevo e ingresa al torrente sanguíneo, lo cual provoca **viremia primaria**. El virus se dispersa por medio del torrente sanguíneo a otros órganos (hígado, bazo), donde se multiplica e ingresa al torrente sanguíneo produciendo **viremia secundaria** a la que le sigue la transmisión al SNC y replicación en ese sistema, lo cual produce daño a las neuronas motoras. El desarrollo de viremia permite que el sistema inmunitario organice las respuestas humorales y mediadas por células para controlar la infección por este virus.

Los poliovirus ingresan por la vía fecal-oral y se multiplican en el intestino delgado, pero causan la principal enfermedad en el sistema nervioso central

Algunos de los virus que se propagan por la vía neural son el VHS, poliovirus, virus de la rabia y ciertos arbovirus. El VHS se transmite en los líquidos de las ampollas, saliva y secreciones vaginales y se replica en las células mucoepiteliales, causando infección primaria, y después viaja por el SNC (neuronas), donde establece una infección latente.

Algunos virus se propagan por medio de los nervios hasta el tejido blanco

CUADRO 7-1 Vías comunes de transmisión

VÍA DE INGRESO	FUENTE/MODO DE TRANSMISIÓN	EJEMPLOS/VIRUS
Respiratoria	Inhalación de gotas en aerosol	Virus de influenza, virus de parainfluenza, virus sincitial respiratorio, sarampión, paperas, rubéola, virus de varicela zóster, hantavirus
	Nariz o boca → mano u objeto → nariz	Resfriado común (rinovirus, coronavirus, adenovirus)
Salival	Transferencia salival directa (p. ej., por beso)	Virus de herpes simple (herpes bucolabial), virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa), citomegalovirus
Gastrointestinal	Heces → mano → boca o heces → objeto → boca	Enterovirus, virus de hepatitis A, poliovirus, rotavirus
Cutánea	Secreción cutánea → aire → vías respiratorias	Virus de varicela zóster, virus de viruela
	Piel a piel	Virus del papiloma humano (verrugas)
	Mordedura animal en la piel	Virus de la rabia
Sanguínea	Productos sanguíneos, transfusión o piquete de aguja	Virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de hepatitis D, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico humano de linfocitos T, citomegalovirus
	Picadura de insecto	Arbovirus, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, arbovirus causantes de encefalitis
Genital	Secreciones genitales	Virus de hepatitis B, VIH, virus de herpes simple, citomegalovirus
Urinaria	Orina	Poliomavirus (virus BK)
Ocular	Conjuntival	Adenovirus, citomegalovirus, virus de herpes simple 1
Zoonótica	Mordedura animal	Rabia
	Picadura de artrópodo	Arbovirus
	Excreciones de mamíferos	Arenavirus, hantavirus, filovirus
	Pollos, aves silvestres –gotas en aerosol	Virus de influenza aviar (influencia aviar, H5N1)

TROPISMO

El tropismo es la capacidad de los virus para infectar poblaciones discretas de células dentro de un órgano. El tropismo celular o hístico está determinado por la interacción específica de las proteínas en la superficie viral (espinas) y los receptores celulares en la célula hospedadora. Algunos de los receptores celulares identificados para los virus se muestran en el cuadro 6-5. No obstante, debería tenerse en mente que la presencia de un receptor para un virus no siempre es suficiente para que haya infección viral en la célula blanco. Por ejemplo, la presencia del receptor CD4 (del SIDA) en las células no da lugar a la entrada del virus a la célula, sino que también se requiere que las células blanco expresen correceptores, CXCR4 o CCR5 (receptores de quimiocina) para una adhesión viral eficiente.

El tropismo es la capacidad de los virus para infectar un tipo específico de células en el tejido u órgano

Está determinado por la interacción específica entre las proteínas de la superficie del virus y los receptores celulares

Algunos otros virus, como el VHS-1 y VHS-2, también utilizan un receptor y un correceptor. El sulfato de heparán sirve como receptor para el VHS, en tanto que HveA, HveB y HveC se han identificado como correceptores. Es posible que diferentes virus utilicen la misma molécula celular como receptor. Algunos ejemplos son los residuos de ácido siálico como componentes importantes del receptor para los virus de influenza, los coronavirus y los reovirus. De manera similar, el sulfato de heparán es el receptor para el VHS, citomegalovirus y virus adenoasociados (VAA).

Algunos virus, como el VIH, utilizan un receptor y un correceptor

Es posible que diferentes virus utilicen al mismo receptor en las células hospedadoras

Después de que las proteínas en la superficie del virus se adhieren al receptor celular, se libera el complejo viral de ácido nucleicoproteína en el citoplasma, seguido de transcripción, replicación y ensamblaje de los virus. Los virus con envoltura utilizan dos mecanismos para ingresar: endocitosis mediada por el receptor (viro-

CUADRO 7-2 Transmisión vertical de los virus

FUENTE/MODO DE TRANSMISIÓN	EJEMPLOS/VIRUS
Preparto o transplacentaria	Citomegalovirus, parvovirus B19, virus de la rubéola, virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Intraparto o durante el parto/nacimiento	Virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de herpes simple, VIH, virus del papiloma humano
Posparto o por la lactancia	Citomegalovirus, virus de hepatitis B, virus linfotrópico humano de linfocitos T, VIH

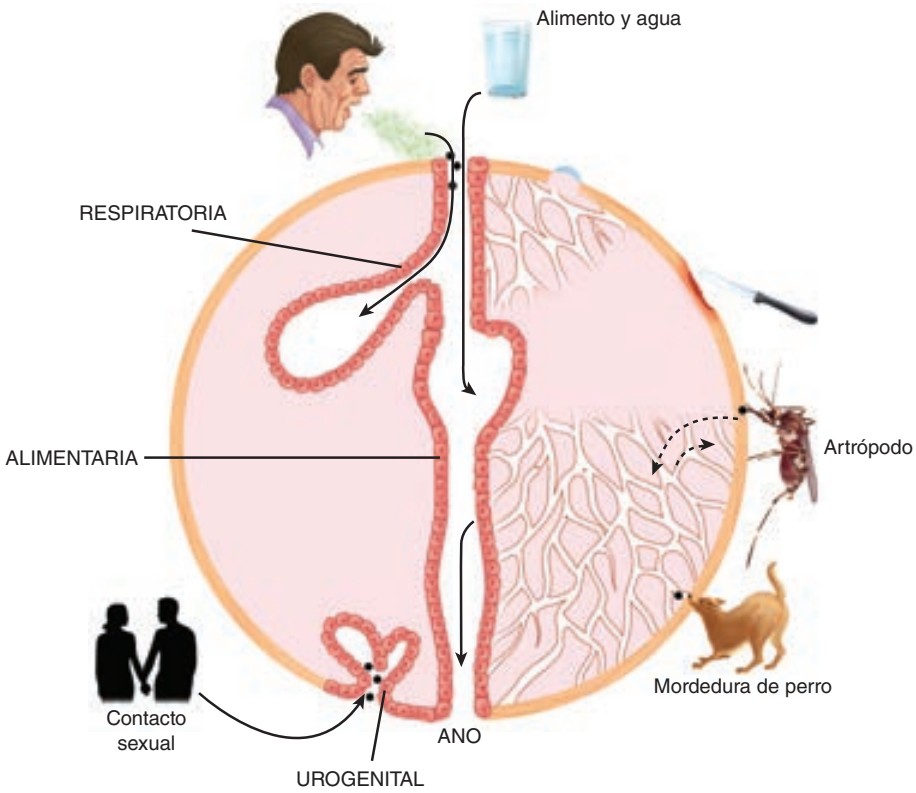


FIGURA 7-2. Vías y sitios de ingreso dentro del hospedador.

pexis) y fusión, en tanto que los virus con cápside desnuda utilizan viropexis sin fusión de membrana a membrana. El virus de influenza es trópico para las células que expresan residuos de ácido siálico que contienen glucoproteínas, donde la proteína de unión del virus de influenza, la hemaglutinina (HA), se enlaza con el receptor, y el virión se internaliza dentro de una vacuola endosómica y la membrana de la envoltura viral se fusiona con la membrana de la vacuola.

En otros virus con envoltura, como el VIH, la envoltura viral gp120 se enlaza con el receptor celular (CD4) y el correceptor (CXCR4 o CCR5) para la unión y la envoltura gp41 fusiona la envoltura viral con la membrana plasmática. Las espinas de la cápside externa de los virus con cápside desnuda, como el poliovirus y el virus de la hepatitis A, comienzan la unión con el receptor celular; se internaliza el virión y el genoma del virus se libera dentro del citoplasma sin fusión entre membranas.

Los virus con envoltura entran a las células por medio de endocitosis mediada por el receptor (viropexis) y fusión

Los virus con cápside desnuda ingresan a las células por medio de viropexis sin fusión entre membranas

Los virus tanto RNA como DNA atraviesan por cambios genéticos, incluyendo mutación y recombinación (capítulo 6). En el caso de algunos virus es posible que se altere el tropismo viral debido a variación genética en las proteínas en la superficie de los virus. El virus de la influenza aviar (H5N1) no se enlaza con el receptor del virus de influenza humana (H1N1), pero la mutación o reordenamiento en el H5N1 puede permitir el enlace de este virus al receptor de H1N1 (capítulo 9). De manera similar, los cambios genéticos en la proteína gp120 del VIH-1 durante la infección en los pacientes cambian el requerimiento del correceptor de CCR5 a CXCR4. CCR5 se encuentra de manera predominante en los macrófagos y también en los linfocitos T, en tanto que el CXCR4 se expresa principalmente en los linfocitos T (capítulo 18).

Los cambios genéticos en las proteínas de la superficie viral alteran el tropismo viral

Aunque la interacción de las proteínas superficiales de los virus con los receptores en las células hospedadoras desempeña una función esencial en la determinación del tropismo, otros factores como la expresión del gen viral, en especial en el caso de retrovirus y papovavirus, contribuyen al tropismo. Por ejemplo, el HBV se replica de manera más eficiente en las células hepáticas y el virus del papiloma en las células cutáneas debido a regulación de transcripciones individuales del promotor viral.

Aparte de las interacciones entre la proteína de la superficie viral y el receptor celular, la expresión del gen del virus también contribuye al tropismo

VIRULENCIA Y CITOPATOGENICIDAD

La capacidad de un virus para causar enfermedad en un hospedador infectado se denomina **virulencia** o **patogenicidad**. La virulencia de un virus es básicamente el grado de patogenicidad de aquél. Un virus puede tener alta o baja virulencia para un hospedador específico. Diferentes cepas de un mismo virus pueden diferir en cuanto a grado de patogenicidad. La capacidad de un virus para causar cambios degenerativos en las células o muerte celular se denomina citopatogenicidad. Las cepas virales que matan a las células blanco y causan enfermedades se denominan virus virulentos, pero otras cepas que han mutado y que han perdido su capacidad para causar efectos citopáticos (ECP) y enfermedad se denominan

CUADRO 7-3 Periodos de incubación de los virus patógenos humanos

VIRUS	PERIODOS DE INCUBACIÓN	ENFERMEDAD
Virus respiratorios		
Virus de influenza	~ 2 días	Influenza (gripe)
Virus de parainfluenza	1-3 días	Crup
Virus sincitial respiratorio (RSV)	2-4 días	Bronquiolitis
Rinovirus	2-3 días	Resfriado común
Coronavirus	2-10 días (media 5)	Resfriado común, SARS
Adenovirus	5-7 días	Faringitis, enfermedad febril
Exantemas de la infancia		
Virus de paperas	12-29 días (promedio 16-18)	Paperas (meningitis)
Virus del sarampión	7-18 días	Sarampión
Virus de rubéola	14-21 días (promedio 16)	Rubéola
Parvovirus B19	4-12 días	Eritema infeccioso
Poxvirus		
Virus de la viruela	12-14 días	Viruela (variola)
Enterovirus		
Poliovirus	4-35 días (generalmente 7-14)	Poliomielitis
Virus Coxsackie	2-10 días	Herpangina, pleurodinia, miocarditis
Ecovirus	2-14 días	Meningitis
Enterovirus	6-12 días	Sarpullido, enfermedad febril
Virus de la hepatitis		
Virus de hepatitis A	15-45 días (media 25)	Hepatitis A (autolimitante)
Virus de hepatitis B	30-160 días (media 60-90)	Hepatitis B (aguda, crónica)
Virus de hepatitis C	15-150 días (media 50)	Hepatitis C (crónica)
Virus de hepatitis D	28-45 días	Hepatitis delta
Virus de hepatitis E	21-56 días (media 40)	Hepatitis E (autolimitante)
Herpesvirus		
Virus de herpes simple 1	7-10 días	Gingivoestomatitis
Virus de herpes simple 2	2-12 días	Herpes genital
Virus de varicela zóster	11-21 días	Varicela
Citomegalovirus (CMV)	3-12 días	Mononucleosis heterófila negativa, CMV congénito
Virus de Epstein-Barr	30-50 días	Mononucleosis infecciosa
Virus diarreicos		
Rotavirus	1-3 días	Diarrea
Calicivirus	0.5-2 días	Diarrea
Astrovirus	1-2 días	Diarrea
Adenovirus	8-10 días	Diarrea
Virus zoonóticos		
Virus de la rabia	10 días-1 año (promedio 20-90 días)	Encefalitis
Virus del dengue	5-8 días	Fiebre hemorrágica o enfermedad febril
Virus del Nilo Occidental	1-6 días	Debilidad muscular, parálisis flácida, encefalitis
Retrovirus		
VIH-1	1-10 años	SIDA
Virus linfotrópico humano de linfocitos T (HTLV)	15-20 años	Leucemia de linfocitos T del adulto
Papovavirus		
Virus del papiloma humano	50-150 días	Verrugas
Virus JC	Largo, variable	Leucoencefalopatía multifocal progresiva

SARS, síndrome respiratorio agudo severo.

cepas avirulentas o **atenuadas**. Algunas cepas atenuadas se pueden utilizar como vacunas vivas. Los ejemplos son la vacuna triple viral SPR (sarampión, paperas, rubéola), viruela, poliovirus (no utilizada en EUA) y fiebre amarilla.

La virulencia se define como la capacidad de un virus para causar enfermedad en un hospedador infectado

La virulencia se puede medir como el grado de patogenicidad entre virus para causar enfermedades

La infección viral puede producir tres resultados principales: **infección abortiva**, en la que no se producen partículas de virus progenie, pero es posible que la célula muera debido a que han ocurrido las funciones virales iniciales; **infección lítica**, en la que la producción activa del virus provoca la muerte de la célula; e **infección persistente**, en la que se produce un pequeño número de partículas virales con pocos o ningún ECP. Las infecciones persistentes incluyen **infección latente**, en la que el material genético del virus permanece en la célula hospedadora sin producción de virus y puede activarse en un momento posterior para producir virus, transformar a la célula hospedadora, o ambas cosas; **infección crónica**, que implica un bajo nivel de producción de virus con poco o ningún ECP; y **transformación viral**, en la que la infección del virus o el producto del gen viral inducen crecimiento celular no regulado y las células forman tumores en el hospedador. Si dos virus estrechamente relacionados infectan a un hospedador, entonces la infección causada por el primer virus puede inhibir la función del segundo; esto se denomina **interferencia**.

Los virus pueden causar infecciones abortivas, líticas o latentes

La virulencia y la citopatogenicidad dependen de la naturaleza de los virus y de las características de las células, que pueden ser células permisivas y no permisivas. Una **célula permisiva** admite la producción de partículas de virus progenie, transformación viral, o ambas cosas. Una **célula no permisiva** no admite la replicación del virus, pero puede permitir la transformación de la célula. La replicación del virus da por resultado alteraciones en la morfología y función celular al igual que en la antigenicidad del virus. Cuando un virus lítico infecta una célula permisiva, se produce gran cantidad de virus hijos, seguido de lisis de las células infectadas, lo cual se denomina **efecto citopático** del virus (figura 4-9). Las características de los ECP incluyen las siguientes:

Las características de los efectos citopáticos son cambios morfológicos de los organelos de la célula seguidos de lisis celular

1. Núcleo: cuerpos de inclusión, engrosamiento del núcleo, hinchazón nuclear, cambios nucleolares, marginación de la cromatina
2. Citoplasma: cuerpos de inclusión, vacuolas
3. Membranas: redondeo de células, pérdida de adherencia, fusión celular (sincitia)
4. Célula: lisis (desintegración)

Los determinantes moleculares y genéticos de la virulencia viral son complejos. Los productos del gen viral influyen la patogénesis y la virulencia. Como ya se describió, las proteínas de la superficie viral tanto en los virus con envoltura como en los virus con cápside desnuda determinan el tropismo y la propagación, y las alteraciones en las proteínas superficiales pueden producir cambios en el tropismo, propagación y virulencia; sin embargo, otras regiones del genoma viral contribuyen a la patogenicidad y virulencia. No existe un solo gen o proteína principal que determine la virulencia; por ejemplo, la vacuna con virus atenuados del poliovirus, también llamada vacuna oral de la polio (VOP), contiene los tres serotipos del poliovirus que están atenuados y que tienen una neurovirulencia bastante reducida en comparación con los poliovirus de tipo silvestre. Los determinantes de la neurovirulencia se localizan en la región no traducida 5′ del genoma implicado en el inicio de la traducción y el sitio interno de entrada al ribosoma, en las proteínas estructurales de la cápside (VP1 a VP4) y en las proteínas no estructurales como la polimerasa viral.

Los determinantes moleculares y genéticos de la virulencia viral se localizan en todo el genoma viral

Algunos virus codifican una nueva clase de proteínas llamadas **virocinas** y **virorreceptores**, que contribuyen a la virulencia viral al imitar a proteínas celulares. Se cree que algunos virus DNA grandes como los poxvirus y herpesvirus han adquirido estos genes por recombinación de las células en las que se replican. Las virocinas se secretan de células infectadas y actúan como citocinas, ayudando a las células a proliferar y aumentan la producción de virus. Los virorreceptores se asemejan a los receptores de citocina y atraen las citocinas celulares. Algunos virus también codifican proteínas que enlazan anticuerpos o componentes de las vías del complemento para evitar la lisis de las células infectadas por el virus. Por ejemplo, un miembro de los poxvirus, el virus vaccinia (cepa utilizada en la vacuna de la viruela), codifica una proteína de control del complemento (VCP, del inglés *vaccinia complement control*) que anula la destrucción mediada por el complemento de las células infectadas por virus. De manera similar, dos glucoproteínas del VHS actúan en conjunto como un receptor para el dominio Fc de las inmunoglobulinas a fin de evitar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, del inglés *antibody directed cell-mediated cytotoxicity*).

Algunos virus, como los poxvirus y herpesvirus, codifican virocinas y virorreceptores para ayudar a las células a proliferar y a evitar las defensas del hospedador, respectivamente

PATRONES DE INFECCIÓN VIRAL Y ENFERMEDAD

No toda infección viral provoca una enfermedad. **Infección** implica multiplicación del virus en el hospedador, en tanto que **enfermedad** representa una respuesta **evidente** en sentido clínico. Las infecciones son mucho más comunes que las enfermedades; las infecciones **no evidentes** se denominan **subclínicas** y al individuo se le conoce como **portador**. Aunque algunas infecciones primarias están acompañadas de manera invariable por manifestaciones clínicas de la enfermedad (influenza, sarampión), otras infecciones pueden propagarse y contagiarse durante largos periodos antes de que se reconozca la extensión del problema (VIH-1, virus de hepatitis B y hepatitis C).

Las infecciones son más comunes que la enfermedad

Infección implica multiplicación del virus en el hospedador y enfermedad representa las manifestaciones clínicas

La susceptibilidad relativa de un hospedador para una infección viral en términos de gravedad de la enfermedad depende de varios factores como la virulencia, determinantes moleculares y genéticos del virus, y factores del hospedador (estado inmunitario, edad, salud y antecedentes genéticos). Después de la transmisión viral, el virus se multiplica en el hospedador; esta fase se conoce como periodo de incubación, el cual varía para los diversos virus (cuadro 7-3). En general, la replicación inicial del virus provoca viremia, lo

cual permite que el virus viaje a los tejidos blanco y se replique de manera adicional para causar daño celular y síntomas clínicos. El sistema inmunitario del hospedador representa un papel fundamental en la determinación del curso de la infección y el curso de la enfermedad.

La gravedad de la enfermedad depende del papel de los factores tanto virales como del hospedador en cuanto a influir en la infección viral y el curso de la enfermedad

La infección viral produce ya sea infección lítica o persistente (latente o crónica). Las **infecciones líticas** son aquellas en las que la replicación productiva del virus produce la muerte de las células debido a que dicha replicación no es compatible con las funciones celulares esenciales. Diversos virus interfieren con la síntesis de macromoléculas celulares y otros factores que impiden el crecimiento, mantenimiento y reparación de las células, lo cual conduce a su muerte; por ejemplo, el poliovirus bloquea la síntesis de proteínas celulares al inhibir la traducción del mRNA de las células y competir por los ribosomas. La acumulación de los virus progenie y de las proteínas virales puede destruir la estructura y función y aumentar el proceso de apoptosis, lo cual provoca muerte celular. En los virus con envoltura, como el virus sincitial respiratorio (RSV), VIH y VHS, la replicación del virus y la expresión en la superficie celular de las glucoproteínas de la envoltura (espinas) causan propagación de una célula a otra y formación de células gigantes multinucleadas (**sincitia**) que causa muerte celular (**efecto citopático**).

Las infecciones virales pueden ser líticas, latentes o crónicas

Las **infecciones virales persistentes** son aquellas en las que las células infectadas sobreviven el efecto de la replicación viral. Las infecciones persistentes son de dos tipos: latentes (genoma viral sin producción del virus) y crónicas (bajo nivel de producción de virus sin depuración inmunitaria). Algunos virus persistentes pueden causar transformaciones oncogénicas. Todos los virus DNA, excepto los parvovirus, tienen el potencial de causar transformación oncogénica.

Los virus RNA, incluyendo retrovirus y HCV, pueden causar transformación oncogénica en los hospedadores infectados. En estos virus oncogénicos humanos, los productos del gen viral transforman las células ya sea al interferir con las vías del gen supresor tumoral (virus del papiloma humano) o incrementando la expresión de protooncogenes (virus linfotrópico humano de linfocitos T, HTLV).

La infección persistente puede ser latente o crónica

Algunos virus persistentes pueden causar transformación oncogénica

Con base en los patrones y niveles de virus infeccioso que se detectan en el hospedador y el papel de la respuesta inmunitaria para la depuración del virus, las infecciones virales pueden dividirse en cinco categorías: (1) infección aguda que se depura por medio de la respuesta inmunitaria; (2) infección aguda que se vuelve latente y se reactiva en forma periódica; (3) infección aguda que se vuelve crónica; (4) infección aguda seguida de infección persistente (punto de equilibrio viral) establecida por la respuesta inmunitaria y seguida de sobreproducción del virus, disfunción inmunitaria e infecciones oportunistas, y (5) infecciones crónicas lentas. Estos patrones se muestran en la **figura 7-3 A-E**. En la infección aguda, el virus entra al hospedador, luego se multiplica en el sitio de ingreso y en el tejido blanco, seguido de viremia y efectos citopáticos. Este tipo de infección es lítica. El sistema inmunitario emprende respuestas tanto celulares como humorales y elimina con éxito al virus. Ejemplos de infecciones virales agudas seguidas de depuración del virus por parte de las respuestas inmunitarias del hospedador son la hepatitis A, los virus de influenza, los virus de parainfluenza, los rinovirus y los coronavirus. Después de causar infección aguda o lítica, el sistema inmunitario no elimina algunos virus, sino que éstos persisten en el hospedador ya sea en una forma latente no infecciosa o como infección crónica. La mayoría de los virus que persisten en el hospedador han evolucionado diversos mecanismos para la persistencia, incluyendo restricción de los efectos citopáticos virales, infección de sitios inmunológicamente privilegiados, mantenimiento de genomas virales, variación antigénica, supresión de componentes inmunitarios y transformación de las células del hospedador.

La mayoría de las infecciones tienen algún tipo de fase aguda a la que le sigue la eliminación por parte del hospedador o la transformación en infecciones latentes o crónicas

Las infecciones virales agudas depuradas por el sistema inmunitario se deben principalmente a virus RNA como los picornavirus, ortomixovirus y paramixovirus

En algunas infecciones virales, la infección aguda puede dar por resultado enfermedad asintomática o sintomática seguida de infección latente en la que el genoma viral persiste sin producción de ningún virus infeccioso. Este virus latente puede reactivarse de manera periódica con propagación del virus en o cerca de las infecciones primarias con alguna enfermedad sintomática, como se observa en las infecciones por VHS. En este caso, la infección productiva (lítica) ocurre en células permisivas (mucoepiteliales), en tanto que la infección latente ocurre en células no permisivas (neuronas).

A la infección aguda producida por el virus de herpes simple le sigue infección latente y reactivación periódica

En algunas infecciones persistentes, la infección aguda causa la enfermedad inicial, a la que le sigue una infección crónica en la que se produce continuamente un bajo nivel de virus con poco o ningún daño al tejido blanco.

De inicio, el sistema inmunitario controla la infección reduciendo la carga viral con respecto a la observada en la infección aguda; no obstante, el sistema es incapaz de eliminar la infección durante la fase aguda. Durante la cronicidad, el virus se mantiene por medio de varios mecanismos, como la infección de células no permisivas, propagación a otros tipos de células, variación antigénica e incapacidad de la respuesta inmunitaria para eliminar por completo el virus; algunos ejemplos de virus que causan este tipo de infección son el HBV y el HCV.

La infección aguda provocada por el HBV y el HCV puede estar seguida por infección crónica donde el daño se acumula con el tiempo

En otras infecciones persistentes, como la del VIH, la infección aguda produce un "síndrome retroviral" al que le sigue una infección persistente en la que las respuestas inmunitarias reducen la elevada carga viral a un "punto de equilibrio". El punto de equilibrio viral se mantiene debido a la fuerte respuesta inmunitaria que la mayoría de los pacientes infectados presentan durante un largo tiempo contra el virus mutante. Debido a la incapacidad del sistema inmunitario y a la regulación descendente de los componentes inmunitarios por parte del VIH, el sistema inmunitario no puede contener este virus que muta y se replica en grandes cantidades, lo cual ofrece también una oportunidad para que otros patógenos

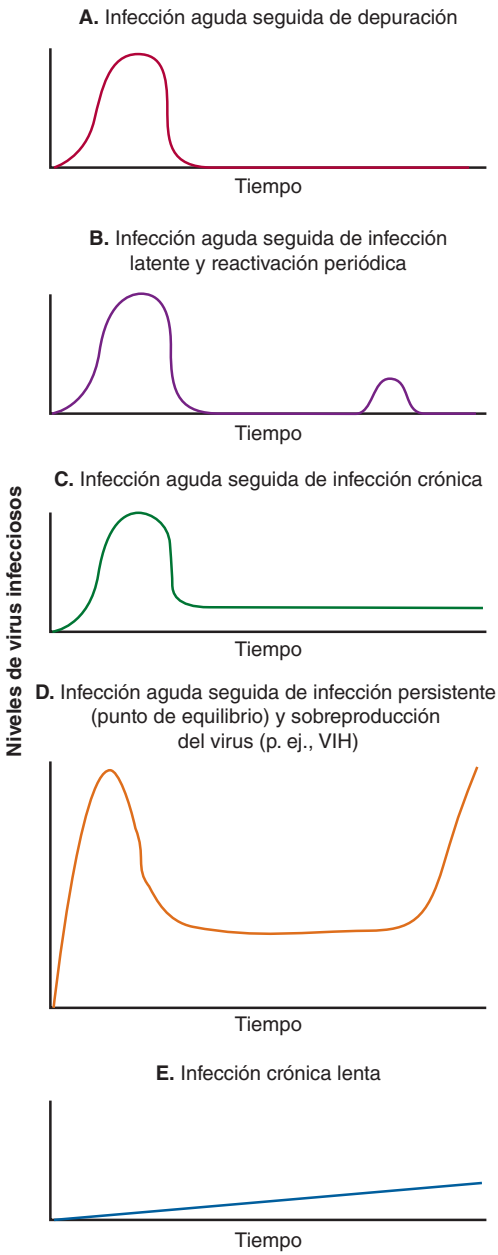

A. Infección aguda seguida de depuración
Tiempo
B. Infección aguda seguida de infección latente y reactivación periódica
Tiempo
C. Infección aguda seguida de infección crónica
Tiempo
Niveles de virus infecciosos
D. Infección aguda seguida de infección persistente (punto de equilibrio) y sobreproducción del virus (p. ej., VIH)
Tiempo
E. Infección crónica lenta
Tiempo

FIGURA 7-3. Patrones de infección viral.

(infecciones oportunistas) establezcan una infección y causen la franca aparición del SIDA.

A la infección aguda por VIH le sigue una infección persistente que conduce a deterioro del sistema inmunitario

Algunos agentes infecciosos poco convencionales causan infecciones lentas y crónicas sin presentar infección aguda, como ocurre con los **priones**. Éstos son moléculas infecciosas de proteína sin genes que causan infección lenta y crónica en seres humanos, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la encefalopatía espongiforme bovina (EEB, enfermedad de las vacas locas) (capítulo 20).

Algunos agentes infecciosos poco convencionales causan infección lenta y crónica sin síntomas agudos

TRANSFORMACIÓN VIRAL

Muchos virus DNA y algunos RNA, en especial los retrovirus, pueden transformar las células normales en células anormales llamadas tumores (benignos o malignos). Este proceso se denomina transformación viral y estos microorganismos se conocen como **virus oncogénicos**. Se considera que los virus que pueden causar tumores en sus hospedadores naturales o en otras especies o que pueden transformar células *in vitro* tienen potencial oncogénico. En términos específicos, un tumor es un crecimiento anormal de células y se clasifica como benigno o maligno dependiendo de si permanece localizado o tiende a invadir o propagarse por medio de metástasis. Por ende, las células malignas tienen cuando menos dos efectos. No responden a las señales de control que limitan normalmente el crecimiento de las células no malignas y tampoco reconocen a sus vecinas y no permanecen en su ubicación adecuada.

Muchos virus DNA y RNA pueden transformar las células normales en tumores

Cuando estas células tumorales crecen en un cultivo de tejidos en el laboratorio, exhiben una serie de propiedades que se correlacionan con el potencial de crecimiento descontrolado que se asocia con el tumor en el organismo. Tienen una morfología celular alterada y no crecen en los patrones organizados que se observan en las células normales. También crecen hasta una densidad celular mucho más elevada que las células normales en condiciones en las que existen nutrientes ilimitados; en consecuencia, parecen incapaces de entrar en un estado de reposo G0. Lo que es más, tienen menores requerimientos nutricionales y séricos que las células normales y pueden crecer en forma indefinida en un cultivo celular. Estas células transformadas o tumorales a menudo se emplean como líneas celulares para cultivo o propagación de virus en el laboratorio.

Las células malignas no responden a las señales que controlan el crecimiento y localización de las células normales

Además de las propiedades señaladas, en general, aunque no siempre, la transformación viral otorga a las células la capacidad para formar tumores cuando se introducen en el animal apropiado. Aunque el uso original de la palabra **transformación** se refería a los cambios que ocurren en cultivos celulares en el laboratorio, en la actualidad a menudo incluye los sucesos iniciales en el animal que conducen al desarrollo de un tumor. En años recientes, se ha vuelto cada vez más evidente que algunos virus —aunque no todos— causan cáncer en las especies hospedadoras de las cuales se aislaron.

La mayoría de los virus DNA y algunos retrovirus pueden lograr una transformación maligna de las células en un cultivo

Transformación por virus DNA humanos

El potencial oncogénico de los virus DNA humanos se resume en el **cuadro 7-4**. Todos los virus DNA humanos, excepto los parvovirus, tienen la capacidad para causar una proliferación celular aberrante en ciertas condiciones. Con algunos virus, la transformación o formación de tumores se ha observado sólo en especies diferentes a su hospedador natural. En apariencia, las infecciones de las células del hospedador natural son tan citocidas que no permanecen sobrevivientes que puedan transformarse. Se ha encontrado que algunos virus participan en la formación de tumores en seres humanos sin ninguna indicación de que puedan transformar células en un cultivo.

Algunos virus oncogénicos causan tumores en otras especies que no son su hospedador natural

CUADRO 7-4 Oncogenicidad de los virus DNA y RNA humanos

VIRUS O GRUPO DE VIRUS	TUMORES EN HOSPEDADOR NATURAL	TUMORES EN OTRAS ESPECIES[a]	TRANSFORMA CÉLULAS EN CULTIVO HÍSTICO
Virus DNA			
Parvovirus	No	No	No
Poliomavirus (JC, BK)	No	Sí	Sí
Virus del papiloma	Sí, a menudo benignos	?	Sí
Virus de la hepatitis B humana	Sí	?	No
Adenovirus humanos	No	Sí	Sí
Herpesvirus humanos	Sí	Sí	Sí
Poxvirus	Ocasionalmente, en general benignos	Sí	No
Virus RNA			
Retrovirus	Sí	Sí	Sí
Virus linfotrópicos humanos de linfocitos T I y II (HTLVI y II)			
Virus de la hepatitis C	Sí	¿Sí?	Sí

"Sí" significa que cuando menos un miembro del grupo es oncogénico.
[a] Prueba realizada por lo general en recién nacidos de hospedadores inmunosuprimidos.

En casi todos los casos estudiados, la transformación viral es el resultado de la expresión continua de uno o más genes virales que son responsables directos de la pérdida del control en el crecimiento.

Se han identificado dos dianas que parecen ser esenciales para el potencial de transformación de estos virus. Los adenovirus, virus del papiloma y el virus 40 del simio codifican una o dos proteínas que interactúan con las proteínas supresoras tumorales conocidas como p53 y Rb (por proteína retinoblastoma) para bloquear su funcionamiento normal, que es ejercer un estricto control sobre el progreso del ciclo celular. El resultado es una interminable reproducción celular y un crecimiento descontrolado.

En muchos sentidos la transformación es análoga a la conversión lisogénica y requiere que los genes virales se incorporen dentro de la célula como elementos hereditarios.

En general, la incorporación implica integración dentro del cromosoma (p. ej., papovavirus, adenovirus y retrovirus), aunque los ácidos desoxirribonucleicos de algunos virus del papiloma y algunos herpervirus se encuentran como plásmidos extracromosómicos en las células transformadas.

A diferencia de algunos de los bacteriófagos temperados que codifican las enzimas necesarias para la integración, los papovavirus y adenovirus se integran por medio de recombinación no homóloga utilizando las enzimas presentes en la célula hospedadora; por tanto, el suceso de recombinación es inespecífico, tanto con respecto al ácido desoxirribonucleico viral como con respecto al locus cromosómico en el que ocurre la inserción. De esto se deduce que para que la transformación sea exitosa, la recombinación insercional no debe alterar un gen viral requerido para la transformación. En resumen, parecen ser necesarios dos hechos para la transformación viral: una asociación persistente de los genes virales con la célula y la expresión de ciertas proteínas virales "transformadoras".

La transformación por medio de virus DNA es análoga a la conversión lisogénica

Transformación por retrovirus

Dos características del ciclo de replicación de los retrovirus se relacionan con el potencial oncogénico de esta clase de virus. Primero, la mayoría de los retrovirus no matan a la célula hospedadora, sino que, en lugar de ello, establecen una infección permanente con producción viral continua. Segundo, una copia en DNA del genoma RNA se integra dentro del DNA de la célula hospedadora por medio de una integrasa (IN) codificada por el virus; no obstante, a diferencia de la integración del bacteriófago λ, una forma lineal en lugar de circular del DNA viral es el sustrato para la integración. Asimismo, a diferencia de λ, no parece haber un sitio específico en el DNA celular donde ocurra la integración.

La mayoría de los retrovirus producen viriones sin causar la muerte de la célula hospedadora

Se integra una copia en DNA del genoma retroviral, pero no en un sitio específico

Se sabe que los retrovirus transforman las células por medio de tres diferentes mecanismos. Primero, muchos retrovirus animales han adquirido genes de transformación denominados **oncogenes**. En la actualidad se han encontrado más de 30 de estos oncogenes desde que se identificó el oncogén original en el virus del sarcoma de Rous (llamado v-*src*, donde v significa viral). Debido a que las células normales poseen homólogos de estos genes, denominados **protooncogenes** (p. ej., c-*src*, donde c significa celular), en general se considera que los oncogenes virales se originan a partir del DNA del hospedador. Es posible que se hayan obtenido mediante recombinación de "elección de copia" que implica a los mRNA celulares empacados, como se describió con anterioridad. Debido a que estos virus transformadores portan genes celulares, a veces se les conoce como **retrovirus transductores**. La mayoría de los oncogenes virales han sufrido una o más mutaciones que los hacen diferentes de los protooncogenes celulares. Se supone que estos cambios alteran los productos proteínicos, de modo que causan transformación.

Aunque los mecanismos de la oncogénesis no se han entendido por completo, parece ser que la transformación es el resultado de la producción inapropiada de una proteína anormal que interfiere con los procesos normales de señalización dentro de la célula. El producto es la proliferación celular descontrolada. Debido a que la formación de tumores *in vitro* por medio de retrovirus que portan un oncogén es eficiente y rápida, a menudo se les conoce como **virus transformadores agudos**. Aunque es común en algunas especies animales, este mecanismo todavía no se ha reconocido como causa de ningún cáncer en humanos.

Los retrovirus pueden portar oncogenes transformadores

Los oncogenes codifican una proteína que interfiere con la señalización celular

El segundo mecanismo se denomina **mutagénesis insercional** y no depende de la producción continua de un gen viral. En lugar de ello, la presencia del promotor o potenciador viral es suficiente para causar la expresión inapropiada de un gen celular que reside en la cercanía inmediata del provirus integrado. Este mecanismo se reconoció por primera vez en los linfomas de células B causados por un virus de leucosis aviar, enfermedad caracterizada por un periodo latente muy largo. Se encontró que las células tumorales de diferentes individuos tenían una copia del provirus integrada en el mismo sitio en el DNA celular. Se descubrió que el sitio de inserción del provirus estaba junto al protooncogén llamado c-*myc*. El gen *myc* se había identificado con anterioridad como un oncogén viral llamado v-*myc*. En este caso, la transformación no ocurre debido a que el gen c-*myc* esté alterado por mutación, sino porque el promotor viral adyacente al gen activa su expresión de manera continua y se promueve en exceso el producto del gen. La enfermedad tiene un periodo latente largo porque, aunque las aves son virémicas desde temprana edad, la probabilidad de una integración que ocurra junto al gen c-*myc* es muy baja. No obstante, una vez que ocurre un suceso de integración, la proliferación celular es rápida y se desarrolla un tumor. No se conoce con seguridad que ningún tumor humano sea resultado de mutagénesis insercional causada por un retrovirus; sin embargo, se sabe de cánceres humanos en los que una translocación cromosómica ha colocado un promotor celular activo junto a un protooncogén celular (linfoma de Burkitt y leucemia mielógena crónica).

La mutagénesis insercional causa expresión inapropiada de un protooncogén adyacente al genoma viral integrado

El tercer mecanismo se reveló por el descubrimiento del primer retrovirus humano. El virus, HTLV-1, es el agente causal de la leucemia de linfocitos T del adulto. Las secuencias de HTLV-1 están integradas en el DNA de las células leucémicas y todas las células tumorales de un individuo específico tienen un DNA proviral en el mismo lugar. Esta observación indica que el tumor es un clon derivado de una sola célula; sin embargo, los sitios de integración de los tumores de diversos individuos son diferentes. De este modo, el HTLV-1 no causa cáncer por medio de la inserción del promotor cerca de un gen celular específico. En lugar de ello, el virus tiene un gen denominado *tax* que codifica una proteína que actúa en *trans* (es decir, sobre otros genes de la misma célula) no sólo para promover la transcripción máxima del DNA proviral, sino también para activar por transcripción una colección de genes celulares. Las proteínas celulares resultantes cooperan para causar una proliferación celular descontrolada. Por ende, el gen *tax* es diferente de los oncogenes de los retrovirus transformadores agudos en cuanto a que es un gen viral más que un gen derivado de un protooncogén celular. El HTLV-1 se describe por lo común como un retrovirus **transactivador**.

La leucemia de linfocitos T en humanos es producto del factor transactivador codificado en el HTLV-1 integrado

El factor de transactivación moviliza los genes celulares, causando proliferación de las células

Transformación por medio de otros virus RNA

El virus de la hepatitis C (HCV) causa infección crónica en más de 80% de las personas infectadas. La cronicidad en la infección por HCV aumenta el riesgo de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). Algunos estudios sugieren que una de las proteínas no estructurales de este virus (NS3) quizá esté implicada en la transformación.

FACTORES DEL HOSPEDADOR

La infección viral también depende de factores en el hospedador. Varias infecciones virales han mostrado en forma repetida un rango variable de resultados, desde las infecciones asintomáticas hasta las sintomáticas, e incluso padecimientos fatales en algunos casos. Lo que es más, es probable que los factores del hospedador desempeñen una función importante en la reversión a un estado virulento de algunas de las vacunas con virus vivos atenuados. Varios factores del hospedador, incluyendo su estado inmunitario, antecedentes genéticos, edad y nutrición, tienen funciones importantes en cuanto a determinar el resultado de la infección viral. Diversas respuestas inmunitarias innatas (interferones alfa y beta, células asesinas naturales, respuestas mucociliares y otras) y adaptativas (respuestas de anticuerpos y linfocitos T) influyen en el resultado de las infecciones virales. Los individuos con un sistema inmunitario débil o aquellos inmunocomprometidos o inmunosuprimidos sufren con frecuencia las consecuencias más graves. Los detalles de las respuestas inmunitarias ante la infección se describen en el capítulo 2.

Los factores del hospedador, como su estado inmunitario, antecedentes genéticos, edad y nutrición tienen papeles importantes en el resultado de las infecciones virales

La genética del hospedador es uno de los factores más importantes que influyen en el resultado de las infecciones virales. Diversos genes del hospedador, además de los factores virales, contribuyen al resultado variable de la infección por VIH en individuos infectados. Algunos sujetos presentan un progreso rápido, en tanto que la mayoría tiene un progreso lento. Se ha encontrado que los niveles elevados de quimiocinas β como MIP1-α, MIP1-β, RANTES, que son ligandos naturales de CCR5 (correceptor del VIH), se asocian con un descenso en el progreso de la enfermedad en la infección por VIH. Estas quimiocinas también se conocen como quimiocinas β supresoras del VIH. Se ha encontrado resistencia genética a la infección por VIH-1 en individuos que expresan un correceptor CCR5 truncado, Δ32CCR5. Los individuos homocigóticos para el alelo Δ32 parecen tener una expectativa normal de vida, pero tienen una protección fuerte (aunque no completa) contra la infección por VIH, en tanto que el alelo Δ32 heterocigótico hace más lenta la propagación del VIH entre las células de los pacientes infectados. El alelo Δ32 homocigótico se encuentra en 1% de las personas caucásicas, de manera predominante en las originarias del norte de Europa. Además, quienes tienen un progreso a largo plazo de la enfermedad, también presentan una alta frecuencia de deleción de

Δ32CCR5. Aunque esta deleción o los antagonistas de CCR5 proporcionan cierta protección contra la infección por VIH, esto puede causar un mayor riesgo de infección sintomática por virus del Nilo Occidental y una menor probabilidad de depuración del virus de hepatitis C (HCV). Además, los alelos del antígeno leucocitario humano (ALH) se han asociado con un progreso lento de la enfermedad o protección contra la infección por VIH.

Los altos niveles de quimiocinas o el alelo Δ32CCR5 hacen más lento el progreso de la enfermedad por VIH

El alelo Δ32CCR5 homocigoto proporciona una fuerte protección contra la infección por VIH, pero aumenta el riesgo de infección sintomática por virus del Nilo Occidental

Se ha observado una correlación entre la edad del hospedador y varias infecciones virales. Diversos virus, como el virus de varicela zóster (VZV), de paperas, polio y el virus de Epstein-Barr (VEB) causan una infección menos grave en lactantes, en tanto que otros (rotavirus, virus sincitial respiratorio) provocan una grave enfermedad en ellos. Aunque la misma cepa de VIH infecta tanto a las madres (adultas) como a los lactantes, los niños desarrollan síntomas de SIDA con más rapidez que los adultos. Parece ser que el incremento en resistencia contra las infecciones virales que se relaciona con la edad podría reflejar la madurez del sistema inmunitario y de otros mecanismos defensivos.

La edad del hospedador tiene un papel importante en la gravedad de algunas infecciones virales

Algunos virus causan graves enfermedades en lactantes; los adultos son más vulnerables a otras

Es posible que la producción de hormonas también influya en el resultado de algunas infecciones virales. Por ejemplo, los virus de polio, hepatitis A, B y E y los poxvirus son más agresivos durante el embarazo, lo cual sugiere la posible influencia de las hormonas en la patogénesis viral. Los poliomavirus también pueden reactivarse durante el embarazo.

Es posible que las hormonas influyan en algunas infecciones

El estado nutricional y los hábitos personales del hospedador también pueden tener un efecto en la patogénesis viral. Se ha mostrado que la deficiencia de proteínas se asocia con la gravedad de la infección en el caso del sarampión, lo cual es más probable que se deba a la inmunidad celular débil. Algunos hábitos personales, como el tabaquismo, aumentan la gravedad de la infección por el virus de influenza. Además, se ha sugerido que las respuestas del hospedador, como la fiebre y la inflamación, tienen una función importante en el combate de las infecciones por virus.

La desnutrición y los hábitos personales aumentan la gravedad de algunas infecciones virales

La fiebre y la inflamación pueden combatir las infecciones virales

DEFENSAS DEL HOSPEDADOR

Los dos tipos principales de defensas del hospedador son respuestas inmunitarias inespecíficas (**innatas**) y específicas (**adaptativas**). La respuesta inmunitaria innata incluye a los interferones (α, β), células asesinas naturales, macrófagos (fagocitosis), α-defensinas, depuración mucociliar, enzima de edición del RNA de la apolipoproteína B (APOBEC3G, una enzima que combate el VIH) y fiebre, en tanto que la respuesta inmunitaria adaptativa implica inmunidad humoral y mediada por células. Los detalles de la respuesta inmunitaria específica ante la infección se describen en el capítulo 2.

Interferones

Los interferones son proteínas codificadas por el hospedador que proporcionan la primera línea de defensa contra las infecciones virales. Pertenecen a la clase de moléculas denominadas **quimiocinas**, que son proteínas o glucoproteínas que participan en la comunicación entre células. Existen tres tipos de interferón, el interferón α (leucocito), interferón β (fibroblasto) e interferón γ (linfocito). La infección viral de todos los tipos de células estimula la producción y secreción ya sea de interferón α o de interferón β, que actúan sobre otras células para inducir lo que se denomina **estado antiviral**. A diferencia de la inmunidad específica, los interferones no son específicos de un tipo particular de virus; sin embargo, en los interferones sólo actúan sobre células de la misma especie. Otros agentes, como los antígenos y mitógenos, estimulan la producción de interferón γ por parte de las células linfoides. En este caso, el interferón parece tener una importante función en el sistema inmunitario, con independencia de cualquier papel como proteína antiviral (consúltese el capítulo 2).

Los interferones son quimiocinas producidas por células infectadas por virus que inhiben la producción del virus en las células infectadas y en otras células

Los interferones no son específicos del virus

La señal que indica la producción de interferón en una célula infectada parece ser el RNA de doble cadena. Esta conclusión se basó en la observación de que el tratamiento de las células con RNA de doble cadena purificado o ribopolímeros sintéticos de doble cadena provoca la secreción de interferón.

Aunque en gran medida los mecanismos no son obvios y probablemente varíen de un virus a otro, en general la infección viral conduce a la acumulación de niveles importantes de RNA de doble cadena en la célula.

Los interferones se producen en respuesta a la acumulación de RNA viral de doble cadena durante la síntesis del virus

Los cambios en la síntesis de un gran número de proteínas celulares son característicos del estado antiviral inducido por el interferón. No obstante, las células sólo exhiben cambios mínimos en sus propiedades metabólicas o de crecimiento. La maquinaria para inhibir la producción del virus se moviliza sólo cuando existe infección. El interferón tiene múltiples efectos sobre las células, pero sólo tres sistemas se han estudiado de manera amplia. El primero implica una proteína llamada Mx, que es inducida por el interferón y que bloquea de manera específica las infecciones por virus de influenza al interferir con la transcripción viral. El segundo sistema implica la regulación ascendente de la proteína cinasa, que depende del RNA de doble cadena y la proteína cinasa, y que fosforila y, por ende, inactiva una de las subunidades de un factor de iniciación (eIF-2) necesario para la síntesis de proteínas. En algunos casos, los virus han evolucionado mecanismos específicos para bloquear la acción de esta proteína cinasa. El tercer sistema implica la inducción de una enzima llamada 2′,5′-oligoadenilato sintetasa, que sintetiza cadenas de 2′,5′oligo (A) hasta 10 residuos de longitud. A su vez, la 2′,5′ oligo (A) activa una ribonucleasa constitutiva, denominada RNasa L, que degrada el mRNA. Las actividades tanto de la proteína cinasa como de la 2′,5′ oligo (A) sintetasa requieren la presencia de RNA de doble cadena, que es la señal intracelular de que está ocurriendo una infección. Este requisito impide que el interferón tenga un efecto adverso sobre la síntesis de proteínas en las células no infectadas.

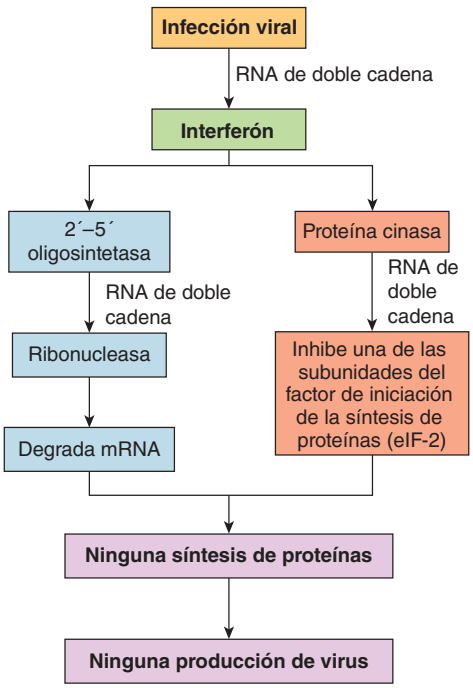


FIGURA 7-4. Vías del interferón inducidas por el virus.

El interferón es la primera línea de defensa contra la infección viral al activar dos vías que degradan el mRNA e inhiben la síntesis de proteínas

En los últimos dos casos, la infección viral de una célula que ha estado expuesta al interferón produce una inhibición general de la síntesis de proteínas, lo cual conduce a muerte celular y a ausencia en la producción de virus. Una célula que está destinada a morir de todas maneras debido a una infección viral se sacrifica en beneficio de todo el organismo. Las vías del interferón inducidas por el virus se muestran en la **figura 7-4**. Además, el interferón prepara a las células no infectadas para luchar contra las infecciones virales. La presencia del interferón induce oligosintetasa y proteína cinasa, pero no se activan porque no hay un RNA viral de doble cadena en las células sin infección. De este modo, el interferón elimina sólo las células infectadas pero no aquellas que están sanas.

Los interferones inhiben la síntesis de proteínas virales al inducir enzimas celulares que requieren RNA de doble cadena

Los interferones inhiben la síntesis de proteínas, pero sólo en las células infectadas

Otras defensas del hospedador

Al igual que el interferón, las células asesinas naturales (NK) tampoco son específicas de un virus, sino que eliminan las células infectadas por éstos mediante la secreción de perforinas (proteínas formadoras de poros) y granzimas (serina proteasas), que causan apoptosis de las células infectadas. La eliminación inducida por las células NK de las células infectadas no requiere componentes inmunitarios como antígenos, receptor de linfocitos T o complejo principal de histocompatibilidad. Otro tipo importante de células que limitan la infección viral de una manera inespecífica a través de fagocitosis son los macrófagos, en especial los macrófagos alveolares y los macrófagos del sistema reticuloendotelial. Lo que es más, otros factores muestran actividad antiviral, en especial contra la infección por VIH, incluyendo las α-defensinas y la APOBEC3G. Las α-defensinas son una clase de péptidos conocidos por tener actividad antiviral y que también se ha encontrado que interfieren con la interacción de la proteína de envoltura gp120 del VIH con el receptor de quimiocina CXCR4. Por otro lado, la APOBEC3G es una enzima que provoca la hipermutación del DNA retroviral (VIH) por desaminación de las citocinas tanto en el DNA como en el mRNA viral, reduciendo la infectividad de los virus.

Las células asesinas naturales destruyen a las células infectadas por virus al secretar perforinas y granzimas causantes de apoptosis

Las α-defensinas y la APOBEC3G reducen la infectividad del VIH

RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS

Las respuestas inmunitarias adaptativas que implican respuestas humorales (anticuerpos) y mediadas por células (linfocitos T citotóxicos) también se describen en el capítulo 2; se trata de respuestas inmunitarias específicas de los virus que se dirigen contra las proteínas virales (antígenos). Los **anticuerpos** son eficientes en la eliminación de células virales libres, y los **linfocitos T citotóxicos** (CTL) destruyen a las células infectadas por virus. La idea de que la inmunidad adaptativa o adquirida de los pacientes es específica del antígeno viral condujo a la forma en que se desarrollan las vacunas contra diversas infecciones por virus. La inmunidad puede ser **activa**, en cuanto a que se provoca por exposición a un patógeno o vacuna, o **pasiva**, cuando se transfiere a través de suero inmunizado. Después de la infección viral, la primera respuesta inmunitaria específica es aquella mediada por linfocitos T, en la que los **linfocitos T CD8** reconocen al antígeno viral presentado por el MHC (complejo principal de histocompatibilidad) clase I y eliminan a las células infectadas por virus mediante la secreción de perforinas y granzimas y activando las proteínas FAS, lo cual produce apoptosis. Es importante diferenciar que la destrucción de células infectadas por virus debida a los linfocitos T CD8 es específica del antígeno, en tanto que la destrucción producida por las células NK no es específica. El segundo control importante es la **neutralización** del virus en las células infectadas por medio de interacciones antígeno-anticuerpo que previenen que el virus infecte a las células blanco. Los anticuerpos se generan contra todos los antígenos virales; sin embargo, los anticuerpos contra los antígenos superficiales son más eficientes en la eliminación de los virus. Los anticuerpos junto con el complemento también pueden destruir a las células infectadas por virus. La evidencia de que la infección viral produce anticuerpos y CTL que ayudan a la eliminación de virus en algunos casos (infección aguda) y al control o supresión de los virus en ciertos casos (infección persistente) ha permitido que los investigadores desarrollen vacunas con virus vivos atenuados. Este tipo de vacunas activan ambos brazos del sistema inmunitario, son muy eficaces para prevenir la infección y tienen una larga duración, pero conllevan un riesgo muy pequeño de reversión. Por otro lado, las vacunas con microorganismos muertos o inactivados (muerte o inactivación del patógeno) y vacunas de subunidades (una o unas cuantas proteínas del virus) activan en forma predominante la respuesta humoral (anticuerpos), no confieren una inmunidad duradera y también se necesitan en mayores cantidades.

La inmunidad adaptativa implica la eliminación del virus al neutralizar los anticuerpos y las células infectadas por virus mediante linfocitos T citotóxicos

CUADRO 7-5 Ejemplos de enfermedades virales humanas mediadas por el sistema inmunitario

VIRUS	ENFERMEDAD VIRAL	MECANISMOS MEDIADOS POR EL SISTEMA INMUNITARIO
Virus de hepatitis B	Hepatitis B	Linfocitos T CD8+ Anticuerpo
Flavivirus (dengue)	Fiebre hemorrágica	Complejos inmunitarios Linfocitos T
Paramixovirus (RSV)	Bronquiolitis	Linfocitos T CD8+ Anticuerpo
Arenavirus	Coriomeningitis	Linfocitos T CD8+

RSV, virus sincitial respiratorio.

INMUNOPATOLOGÍA INDUCIDA POR VIRUS

En general, las enfermedades virales son resultado de interacciones entre virus y hospedador que causan una infección lítica y muerte celular o bien infecciones persistentes y supervivencia de las células con cierta disfunción celular. Sin embargo, a veces las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares contra las infecciones virales, en especial aquellas que causan infecciones menos citopáticas o persistentes, median la inflamación y la enfermedad. Esto puede ocurrir en infecciones virales en las que existe un gran número de células infectadas en un individuo antes de que entre en funcionamiento la respuesta inmunitaria y en las que la destrucción de dichas células infectadas por la respuesta inmunitaria podría tener resultados graves o fatales. De manera específica, las citocinas proinflamatorias, los complejos antígeno-anticuerpo, las vías de activación de complemento, la hipersensibilidad demorada inducida por linfocitos T CD4+ y la destrucción celular mediada por CTL contribuyen a una inmunopatología inducida por virus.

Las respuestas inmunitarias también pueden destruir células blanco

El complejo antígeno-anticuerpo, los linfocitos T citotóxicos, el complemento y las citocinas median la inmunopatología inducida por virus

Los mediadores más importantes de la inmunopatología inducida por virus son los CTL CD8+. Estos linfocitos liberan diversas citocinas proinflamatorias, incluyendo interferón gamma (IFN-γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y diversas interleucinas (IL), que tienen un papel importante en las manifestaciones clínicas de la inmunopatología inducida por virus. En el **cuadro 7-5** se presentan algunos ejemplos seleccionados de enfermedades virales mediadas por el sistema inmunitario. Después de las infecciones virales, se secretan IFN-γ y otras citocinas, las cuales estimulan múltiples sistemas hasta provocar una infección sistémica (síntomas parecidos a una influenza) y posteriormente otros componentes inmunitarios, como el complejo antígeno-anticuerpo, el complemento, los CTL y las citocinas proinflamatorias, causan daño celular. Tal podría ser el caso con varias infecciones virales del SNC y de otros tejidos en los que una "tormenta de citocinas" causa daño celular en lugar de una replicación viral directa (**figura 7-5**). La infección crónica por virus de hepatitis B proporcionó el primer indicio de que la enfermedad es causada por un mecanismo indirecto más que por el virus en sí debido a que puede existir un nivel bajo de virus en las personas crónicamente infectadas sin que ocurra ningún daño al tejido blanco (hígado) durante mucho tiempo. Sin embargo, el antígeno superficial de la hepatitis B (HBsAg) en la circulación puede formar complejos inmunitarios que activan el sistema del complemento, lo cual produce inflamación y daño hístico. Además, la acumulación de estos complejos inmunitarios en el riñón da por resultado un daño renal. En otras infecciones virales como el sarampión y las paperas, muchos de los síntomas son producto de respuestas inflamatorias inducidas por los linfocitos T en lugar de deberse a los efectos citopáticos directos del virus.

Las citocinas proinflamatorias, como el IFN-γ, TNF-α y algunas interleucinas, tienen un papel en la hepatitis B crónica, sarampión y paperas que está mediado por el sistema inmunitario en lugar de ser un efecto citopático directo del virus

Un importante ejemplo de inmunopatología mediada por los anticuerpos es la fiebre hemorrágica por dengue, en la que un pequeño porcentaje de pacientes infectados son incapaces de liberarse del virus y desarrollan un síndrome de choque por dengue (SCD), con una mortalidad de hasta 10%. En la mayoría de los casos, este síndrome ocurre en niños que atraviesan por una segunda infección con un serotipo diferente o en lactantes que portan el anticuerpo antidengue de la madre y sufren una primera infección. Asimismo, un anticuerpo no neutralizante (anticuerpo potenciador) facilita la adsorción de flavivirus (dengue y fiebre amarilla) en los macrófagos a través de los receptores Fc, seguida de replicación. Los macrófagos infectados secretan citocinas IFN-γ, TNF-α y otras. Además, los linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos del dengue secretan tipos similares de citocinas, lo cual produce una tormenta de citocinas y causa hemorragia y choque. El complejo inmunitario circulante activa la vía del complemento, que también contribuye a la inmunopatología.

La fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de choque son causados por inmunopatología mediada por anticuerpos

La autoinmunidad iniciada por virus, en la que una infección viral puede inducir una respuesta autoinmunitaria debido a que una proteína viral se asemeja a una proteína en las células del hospedador, es un fenómeno llamado **mímica molecular**. Es posible que tanto el anticuerpo específico del epítopo viral como los linfocitos T reaccionen con epítopos análogos en las proteínas del hospedador, lo cual puede producir una respuesta autoinmunitaria. Las proteínas virales como la polimerasa de la hepatitis B contienen secuencias similares al epítopo encefalitogénico de la proteína básica de la mielina (PBM), que es el principal componente de la vaina de mielina en el SNC. Las respuestas inmunitarias contra un epítopo de la polimerasa de la hepatitis B inducen una respuesta inmunitaria contra las PBM, lo cual inicia un proceso patológico autoinmunitario. La infección por el virus Coxsackie también se ha relacionado con respuestas autoinmunitarias asociadas con la dia-

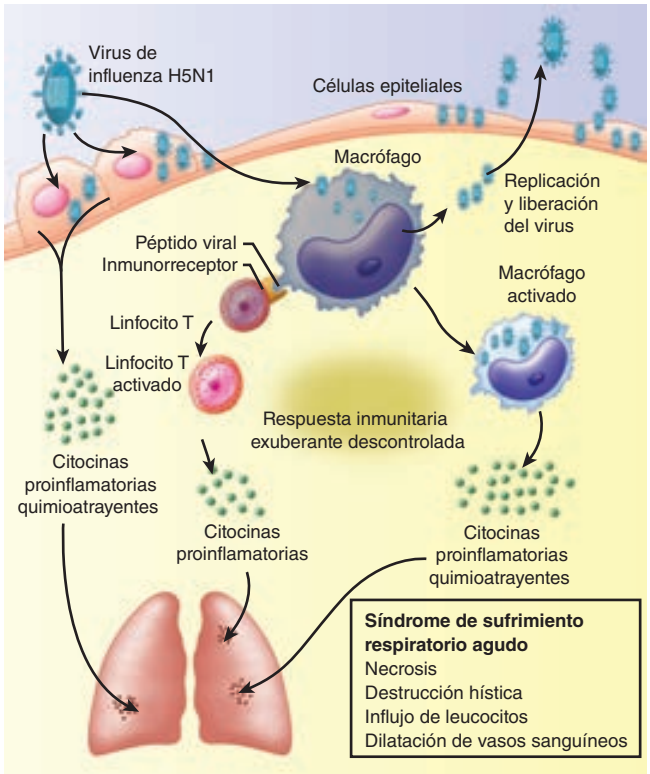


FIGURA 7-5. Tormenta de citocinas.

betes tipo 1 como resultado de mímica molecular entre una proteína viral y una proteína encontrada en los islotes, llamada descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).

Algunas enfermedades autoinmunitarias se inician a causa de infecciones virales debido a mímica molecular

INMUNOSUPRESIÓN INDUCIDA POR VIRUS

En varios casos, las infecciones virales pueden suprimir la respuesta autoinmunitaria. La inmunosupresión puede ocurrir ya sea por replicación viral directa o por los antígenos virales. Algunos virus infectan y matan de manera específica a las células inmunitarias. En algunos casos, la inmunosupresión se asocia a menudo con infecciones antenatales o perinatales. En términos históricos, la inmunosupresión se describió por primera vez hace cerca de un siglo cuando los pacientes perdían su sensibilidad a la tuberculina durante y semanas después de una infección por sarampión. En el último decenio, la inmunosupresión ha sido el tema de discusión, preocupación y tratamiento en la epidemia de VIH/SIDA debido a que el VIH infecta y destruye de manera específica el principal tipo de células inmunitarias, los linfocitos T CD4+. El **cuadro 7-6** presenta los mecanismos de un conjunto selecto de virus humanos que causan supresión inmunitaria. Se han propuesto varios mecanismos para esta supresión inducida por virus: (1) replicación viral en células inmunitarias principales (linfocitos T colaboradores CD4+) o en células presentadoras de antígeno (células dendríticas o macrófagos), lo cual conduce a apoptosis; (2) antígenos virales que estimulan citocinas proinflamatorias que causan muerte celular; (3) tolerancia generada por la deleción clonal de linfocitos T por parte de los antígenos virales, asociada en general con infecciones perinatales, y (4) expresión de proteínas virales que destruyen células infectadas y no infectadas, como ocurre con la proteína de envoltura gp120 del VIH que merma los linfocitos T CD4+ no infectados e infectados.

Las infecciones virales pueden inhibir la respuesta inmunitaria

Los virus que infectan a los linfocitos T colaboradores CD4+ o a las células presentadoras de antígeno causan inmunosupresión

Los productos del gen viral pueden causar inmunosupresión al estimular a las citocinas proinflamatorias

El problema más ampliamente estudiado de inmunosupresión inducida por un virus es el VIH/SIDA, que es una infección persistente. El principal blanco del VIH son los linfocitos T CD4+ y los monocitos/macrófagos; sin embargo, el VIH es sumamente citopático para los linfocitos T CD4+, pero no para los monocitos/macrófagos. En consecuencia, la reducción en linfocitos T CD4+ en los pacientes infectados produce inmunosupresión. El mecanismo de reducción de linfocitos T CD4+ incluye la destrucción directa de estos linfocitos CD4+ como resultado de replicación del VIH y también reducción de linfocitos T CD4+ por la formación de sincitia y la apoptosis inducida por la proteína gp120. La inmunosupresión en los pacientes con infección por VIH causa infecciones oportunistas, donde varios otros patógenos establecen infección sin que exista un desafío inmunitario.

La inmunosupresión en individuos infectados por VIH se debe a reducción directa e indirecta de los linfocitos T CD4

El sarampión es una infección viral aguda que produce inmunosupresión, la cual aparece durante el periodo de incubación y en la fase clínica de la enfermedad. Algunos resultados de la inmunosupresión inducida por el sarampión incluyen aumento en la susceptibilidad a otras infecciones, posible agravamiento de infecciones

CUADRO 7-6 Inmunosupresión a causa de algunos virus humanos

VIRUS	GRADO DE INMUNOSUPRESIÓN	MECANISMO DE INMUNOSUPRESIÓN
VIH	Alto	Reducción de linfocitos T CD4+ Formación de sincitia inducida por la proteína de envoltura gp120 y reducción de linfocitos T CD4+ no infectados
Virus de herpes simple (VHS)	Bajo	Proteínas codificadas por el VHS que funcionan como virorreceptores o virocinas
Vaccinia	Bajo	El virus vaccinia codifica virorreceptores y virocinas
Sarampión	Moderado	Sobreproducción de citocinas
Rubéola	Moderado	Tolerancia inmunitaria asociada con infección fetal

latentes crónicas, como la tuberculosis, y remisión de enfermedades autoinmunitarias. Los mecanismos de la inmunosupresión inducida por el sarampión implican infección de diversos tipos de células y vías. Sin embargo, durante esta infección por sarampión, se compromete la función de las células presentadoras de antígeno, como los monocitos/macrófagos y linfocitos T CD4 y CD8, lo cual puede contribuir a inmunosupresión. Un ejemplo de inmunosupresión dentro del útero o durante la infancia es la infección por el virus de la rubéola. Las infecciones fetales que por lo común producen rubéola congénita (véase el capítulo 10) causan una notable reducción en las respuestas inmunitarias celulares hacia los antígenos de este virus, incluso varios años después de la infección. En general, diversos factores o determinantes pueden ser responsables de la inmunosupresión inducida por virus, como la cepa viral, la dosis o cantidad de virus que ingresa al hospedador, la ruta de transmisión o entrada del virus, la edad y estado inmunitario del hospedador, y la presencia de otras enfermedades inmunitarias en el hospedador.

En la infección por sarampión, se comprometen las funciones de los linfocitos T CD4 y CD8

La inmunosupresión en la rubéola congénita se debe a reducción en la respuesta inmunitaria celular durante la infección fetal

CONCLUSIÓN

Con el tiempo se ha aprendido mucho acerca del comportamiento de los virus en sus hospedadores y sobre la manera en que los hospedadores responden a su vez de modo que pueden ser benéficos o perjudiciales para su bienestar. Nuestra comprensión de estos procesos sigue siendo incompleta, pero el conocimiento obtenido hasta la fecha ha permitido que los científicos desarrollen nuevas estrategias para afrontar estos temas. Dos abordajes que ya han producido éxito son: (1) la prevención, que incluye el desarrollo de controles ambientales eficaces y vacunas y (2) desarrollo de agentes antivirales específicos que pueden curar, mitigar o prevenir en forma temporal la infección. También se esperan mejores procedimientos para manipular en forma más ventajosa las respuestas específicas e inespecíficas del hospedador ante dichas infecciones. Por ahora, todo lo que puede afirmarse con certeza es que en el futuro a largo plazo seguirá habiendo un progreso emocionante y significativo.

CAPÍTULO 8

Antimicrobianos antivirales y resistencia

CONSIDERACIONES GENERALES

Los virus se componen ya sea de DNA o RNA, de una capa de proteína (cápside) y, en muchos casos, de una envoltura de lípidos o lipoproteínas. El ácido nucleico codifica enzimas implicadas en la replicación y diversas proteínas estructurales. Los virus utilizan moléculas (p. ej., aminoácidos, purinas, pirimidinas) proporcionadas por la célula y estructuras celulares (p. ej., ribosomas) para sus funciones de síntesis. Así, uno de los retos en el desarrollo de fármacos antivirales es la identificación de los pasos en la replicación viral que son únicos del virus y que no son utilizados por la célula normal. Entre los sucesos exclusivamente virales se encuentran la unión, la penetración, la denudación, la síntesis de DNA dirigida por RNA (transcripción inversa) o la síntesis de RNA dirigida por RNA (virus RNA), así como el ensamblaje y liberación del virión intacto.

Es posible que cada uno de estos pasos contenga elementos complejos con el potencial de inhibición. Por ejemplo, el ensamblaje de algunas partículas virales requiere de una enzima viral específica, la proteasa, que ha conducido al desarrollo de los inhibidores de la proteasa.

Los sucesos únicos a la replicación viral dentro de la célula son el blanco

En algunos casos, los fármacos antivirales no inhiben un suceso replicativo único de manera selectiva, sino que inhiben la DNA polimerasa. Los inhibidores de esta enzima se valen del hecho de que el virus sintetiza ácidos nucleicos más rápido que la célula, de modo que existe una inhibición relativamente mayor del DNA viral que del celular. En muchas infecciones virales agudas, en especial las de tipo respiratorio, la mayor parte de la replicación viral ya ha sucedido cuando empiezan a aparecer los síntomas. Iniciar una terapia antiviral durante esta etapa tiene pocas probabilidades de tener un impacto importante sobre la enfermedad. Para estos virus, la inmunoprofilaxis o quimioprofilaxis, más que la terapia, es un abordaje más lógico. Sin embargo, muchas otras infecciones virales se caracterizan por una replicación viral continua y sí se benefician de la inhibición viral, como es el caso con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las hepatitis B o C crónicas.

A menudo se inhibe la DNA polimerasa

Los principales fármacos antivirales que se utilizan en la actualidad se discuten según sus mecanismos de acción. Sus características se resumen en el **cuadro 8-1**.

FÁRMACOS ANTIVIRALES SELECCIONADOS

Inhibidores de la unión

La unión con un receptor celular es un suceso específico del virus. Los anticuerpos pueden adherirse al virus extracelular y evitar esta unión. Sin embargo, aunque la terapia con anticuerpos es de utilidad como método profiláctico, ha sido mínimamente efectiva como tratamiento.

Inhibidores de penetración celular y denudación

La **rimantadina** difiere de la **amantadina** por la sustitución de un grupo metilo de un ion de hidrógeno. Estas dos aminas inhiben varios de los pasos iniciales de la replicación viral, incluyendo la denudación o desenvoltura. Son en extremo selectivas y ejercen su acción exclusivamente en contra de la influenza A, donde actúan como bloqueadores de los canales M2. Además, se han utilizado como método profiláctico. Por desgracia, desde 2001 las tasas de resistencia a la amantadina/rimantadina han aumentado de forma tan extrema (hasta 100% en el caso de algunas cepas) que ya no se recomienda su uso rutinario.

La amantadina y la rimantadina son aminas simétricas, o análogos acíclicos, que inhiben los primeros pasos de la replicación

Son efectivas únicamente contra los virus de la influenza A, pero sus crecientes y extremas tasas de resistencia descartan su uso rutinario

Farmacología y toxicidad

Tanto la amantadina como la rimantadina están disponibles sólo como preparaciones orales. La farmacocinética de las dos sustancias es considerablemente diferente. La amantadina se excreta por vía renal sin metabolizarse y sus dosis deben ajustarse en pacientes con alteraciones de la función renal. En contraste, la rimantadina se metaboliza en el hígado y después se excreta por vía renal, además de que no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

La rimantadina se metaboliza en el hígado

La amantadina se excreta por vía renal

Inhibidores de la neuraminidasa

El **oseltamivir** y el **zanamivir** son fármacos antivirales que selectivamente inhiben la neuraminidasa de los virus de la influenza A y

CUADRO 8-1 Resumen de fármacos antivirales

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO ANTIVIRAL	ESPECTRO VIRAL[a]
Inhibición de la denudación, penetración viral	Amantadina	Gripe A
	Rimantadina	Gripe A
Inhibición de la neuraminidasa	Oseltamivir	Gripe A, gripe B
	Zanamivir	Gripe A, gripe B
Inhibición de la DNA polimerasa viral	Aciclovir	VHS, VZV
	Famciclovir	VHS, VZV
	Penciclovir	VHS
	Valaciclovir	VHS, VZV
	Ganciclovir	CMV, VHS, VZV
	Foscarnet	CMV, VHS resistentes
	Cidofovir	CMV, posiblemente Adeno
	Trifluridina	VHS, VZV
Inhibición del ingreso viral	Maraviroc	VIH
Inhibición de la fusión viral	Enfuvirtida	VIH
Inhibición de la transcriptasa inversa viral	Zidovudina	VIH
	Didanosina (didesoxiinosina)	VIH
	Dideoxicitidina	VIH
	Estavudina	VIH
	Lamivudina	VIH, HBV[b]
	Nevirapina	VIH
	Delavirdina	VIH
	Efavirenz	VIH
Inhibición de la integración viral	Raltegravir	VIH
Inhibición de la proteasa viral	Saquinavir	VIH
	Indinavir	VIH
	Ritonavir	VIH
	Nelfinavir	VIH
	Lopinavir	VIH
Inhibición de la síntesis de proteínas virales	Interferón α	HBV, HCV, HPV
Inhibición de la RNA polimerasa viral	Ribavirina	RSV, HCV,[b] fiebre de Lassa
Inhibición antisentido de la síntesis del mRNA viral	Fomivirsén	CMV

[a] Adeno, adenovirus; CMV, citomegalovirus; Gripe A, influenza A; Gripe B, influenza B; HBV, virus de la hepatitis B; HCV, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HPV, virus del papiloma humano; VHS, virus de herpes simple; RSV, virus sincitial respiratorio; VZV, virus de varicela zóster.
[b] Utilizado en combinación con interferón.

B. La neuraminidasa fragmenta el ácido siálico terminal de los glucoconjugados y representa una función relevante en la liberación del virus de las células infectadas. El zanamivir fue el primer inhibidor de la neuraminidasa que se aprobó; se administra por inhalación oral por medio de un dispositivo especialmente diseñado. El fosfato de oseltamivir es el profármaco oral del oseltamivir, un medicamento comparable al zanamivir en cuanto a su actividad antineuraminidasa.

El tratamiento con oseltamivir o zanamivir disminuye los síntomas de la influenza y reduce el curso de la enfermedad en 1 o 1.5 días. La actividad de estos componentes tanto contra la influenza A como contra la influenza B ofrece una ventaja sobre la amantadina y la rimantadina, que sólo son activas contra la influenza tipo A.

Los inhibidores de la neuraminidasa son efectivos para el tratamiento y profilaxis de los virus de la influenza A y B

Inhibidores de la síntesis de ácido nucleico

En la actualidad, la mayoría de los fármacos antivirales son análogos de nucleósidos que son activos contra polimerasas o transcriptasas de ácidos nucleicos específicos del virus y que tienen una actividad mucho menor contra las enzimas análogas del hospedador. Algunos de estos fármacos funcionan como terminadores de la cadena después de su incorporación en los ácidos nucleicos.

Idoxuridina y trifluorotimidina

La idoxuridina (5-yodo-2′-desoxiuridina, IUdR) es una pirimidina halogenada que bloquea la síntesis de ácidos nucleicos al incorporarse al DNA en lugar de la timidina y que produce una molécula no funcional (es decir, mediante la terminación de la síntesis de la cadena de ácidos nucleicos); mediante la timidina cinasa se fosforila al compuesto activo. Por desgracia, inhibe la síntesis del DNA tanto del virus como de la célula y la toxicidad resultante para el hospedador prohíbe su administración sistémica en humanos. La idoxuridina puede utilizarse de manera tópica como tratamiento efectivo contra la infección herpética de la córnea (queratitis). La trifluorotimidina, un análogo de pirimidina relacionado, es efectiva en el tratamiento de infecciones herpéticas corneales, incluyendo aquellas que no responden a la IUdR. En gran medida, la trifluorotimidina ha reemplazado a la IUdR.

La idoxuridina y la trifluorotimidina bloquean la síntesis de DNA

Aciclovir

Este fármaco antiviral difiere del nucleósido guanosina al tener una cadena lateral acíclica (hidroxietoximetil). El aciclovir es único en cuanto a que debe fosforilarse por la timidina cinasa a fin de volverse activo. Esta fosforilación sucede sólo en las células infectadas por ciertos herpesvirus, por ende, el compuesto en esencia no es tóxico porque no se fosforila o activa dentro de las células hospedadoras no infectadas. La timidina cinasa viral cataliza la fosforilación del aciclovir a un monofosfato. Desde este punto, las enzimas de la célula hospedadora terminan la progresión al difosfato y, por último, al trifosfato.

La actividad del aciclovir contra los herpesvirus se correlaciona de manera directa con la capacidad del virus de inducir una timidina cinasa. Las cepas susceptibles del virus del herpes simple tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) son los inductores más activos de la timidina cinasa y son los más fácilmente inhibidos por el aciclovir. Los citomegalovirus (CMV) inducen poca o ninguna timidina cinasa y no se inhibe. Los virus varicela zóster y de Epstein-Barr se encuentran entre ambos extremos en términos tanto de inducción de timidina cinasa como de susceptibilidad al aciclovir.

El aciclovir es efectivo contra los herpesvirus, que inducen la timidina cinasa

El trifosfato de aciclovir inhibe la replicación viral al competir con el trifosfato de guanosina e inhibir la función de la DNA polimerasa codificada por el virus. La selectividad y toxicidad mínima del aciclovir se ven auxiliadas por su afinidad 100 o más veces mayor para la DNA polimerasa viral que para la DNA polimerasa celular. Un segundo mecanismo de inhibición se deriva de la incorporación del trifosfato de aciclovir a la creciente cadena de DNA viral. Esto ocasiona la terminación del crecimiento de la cadena porque no hay un grupo 3′-hidroxi en la molécula de aciclovir que proporcione sitios de unión para nucleótidos adicionales. Se han recuperado cepas resistentes de VHS de pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); en la mayoría de los casos, la resistencia es el resultado de mutaciones en el gen viral de timidina cinasa, lo que la hace inactiva durante la fosforilación. La resistencia también puede ser el resultado de mutaciones en la DNA polimerasa viral. Rara vez, si es que alguna, se han recuperado virus resistentes de pacientes inmunocompetentes, aun después de años de exposición al fármaco.

El aciclovir inhibe la DNA polimerasa y finaliza el crecimiento de la cadena de DNA viral

Farmacología y toxicidad. El aciclovir se encuentra disponible en tres formas: tópica, oral y parenteral. El aciclovir tópico se utiliza en raras ocasiones. La forma oral tiene una baja biodisponibilidad (cerca de 10%), pero logra concentraciones en sangre que inhiben al VHS y, en menor grado, al virus de la varicela zóster (VZV). El aciclovir intravenoso se utiliza para infecciones graves por VHS (p. ej., congénitas), encefalitis y para infecciones de VZV en pacientes inmunocomprometidos. Debido a que el aciclovir se excreta a través de los riñones, la dosis se debe reducir en el caso de pacientes con insuficiencia renal. Se ha informado de toxicidad al sistema nervioso central y de toxicidad renal en pacientes tratados con altas dosis intravenosas prolongadas. El aciclovir resulta sorprendentemente libre de toxicidad para la médula ósea, incluso en pacientes con trastornos hematopoyéticos.

El aciclovir intravenoso se utiliza en infecciones graves por VHS

Tratamiento y profilaxis. El aciclovir es efectivo en el tratamiento de infecciones mucocutáneas por VHS o para recurrencias graves en pacientes inmunocomprometidos. Este fármaco también resulta útil para la encefalitis herpética neonatal y también se recomienda en casos de infección por VZV en pacientes inmunocomprometidos y para varicela en niños mayores o adultos. El aciclovir es benéfico contra el herpes zóster en pacientes ancianos o en cualquier paciente con compromiso ocular. En pacientes con herpes genital frecuente, la forma oral es efectiva para la prevención de recaídas. Debido a que no elimina el virus del hospedador, debe tomarse a diario a fin de que resulte efectivo. El aciclovir tiene una eficacia mínima en el tratamiento de herpes genital o labial recurrente en pacientes por demás sanos.

Valaciclovir, famciclovir y penciclovir

El **valaciclovir** es un profármaco del aciclovir que cuenta con una mejor absorción y, por ende, puede utilizarse a dosis menores y menos frecuentes. Una vez que se absorbe, se convierte en aciclovir. En la actualidad, está aprobado para su uso contra infecciones por VHS y VZV en pacientes adultos inmunocomprometidos. Es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con daños a la función renal.

El **famciclovir** es similar al aciclovir en cuanto a su estructura y su necesidad de fosforilación, pero difiere ligeramente en lo que atañe a su mecanismo de acción. Después de su absorción, el fármaco se convierte en penciclovir, la fracción activa, que también es un inhibidor competitivo del trifosfato de guanosina. Sin embargo, no finaliza la replicación del DNA de forma irreversible. Al momento, el famciclovir está aprobado como tratamiento contra infecciones por VHS y VZV. El **penciclovir** está aprobado para tratamiento tópico del herpes labial recurrente.

Hay fármacos disponibles similares al aciclovir o que se convierten en este último después de su absorción

Ganciclovir

El ganciclovir (DHPG), un análogo nucleósido de la guanosina, difiere del aciclovir por una sola cadena lateral de carboxilo. Este cambio estructural le confiere cerca de 50 veces mayor actividad contra los CMV. El aciclovir tiene una baja actividad contra los CMV porque no se fosforila de manera adecuada en las células infectadas por CMV a causa de la ausencia del gen para la timidina cinasa en el CMV. Sin embargo, el ganciclovir es activo contra el CMV y no requiere de la timidina cinasa para su fosforilación. Más bien, existe otra enzima de fosforilación codificada por el virus

(UL97) en las células infectadas por CMV que es capaz de fosforilar el ganciclovir y de convertirlo en el monofosfato. Las enzimas celulares lo convierten al compuesto activo, trifosfato de ganciclovir, que inhibe la DNA polimerasa viral.

El ganciclovir no requiere de la timidina cinasa viral para su fosforilación

Se encuentra disponible una presentación oral de ganciclovir, pero es inferior a la presentación intravenosa. El valganciclovir oral, un profármaco del ganciclovir, tiene una mejor biodisponibilidad y es equivalente a la forma intravenosa. A menudo, su toxicidad limita la terapia. La neutropenia, por lo general reversible, puede suceder al principio del tratamiento, pero con frecuencia se desarrolla durante las fases tardías del mismo. Se necesita discontinuar la terapia en pacientes que no presentan un aumento de neutrófilos al reducir la dosis o en respuesta a las citocinas. La trombocitopenia (conteo de plaquetas inferior a 20 000/mm^3) se presenta en aproximadamente 15% de los pacientes.

La neutropenia y la trombocitopenia limitan su uso

Uso clínico. La administración de ganciclovir está indicada para el tratamiento de infecciones activas por CMV en pacientes inmunocomprometidos, pero otros herpesvirus (en especial VHS-1, VHS-2 y VZV) también son susceptibles. Debido a que los pacientes con SIDA que padecen de una grave infección por CMV a menudo presentan enfermedades concurrentes ocasionadas por otros herpesvirus, el tratamiento con ganciclovir puede resultar benéficioso contra las infecciones por VHS y VZV asociadas.

Resistencia. Después de varios meses de terapia continua con ganciclovir para el tratamiento de CMV, entre 5 y 10% de los pacientes con SIDA excretan cepas resistentes de CMV. En casi todos los aislados, se encuentra una mutación en el gen de la fosforilación y, a menor grado, también se puede encontrar una mutación en la DNA polimerasa viral. La mayoría de estas cepas continúan siendo sensibles al foscarnet, que puede utilizarse como terapia alterna. Si sólo se encuentra una mutación de UL97, las cepas seguirán siendo susceptibles al análogo nucleótido cidofovir (véase más adelante en el capítulo); sin embargo, la mayoría de las cepas con una mutación inducida por ganciclovir en la DNA polimerasa tienen una resistencia cruzada al cidofovir. Muchos clínicos tienden a asumir que cuando un paciente con retinitis por CMV tiene progresión de la enfermedad durante el tratamiento, significa que se ha desarrollado resistencia. Es probable que la progresión de la enfermedad por CMV durante el tratamiento sea el resultado de una diversidad de factores, sólo uno de los cuales es la susceptibilidad al fármaco, de la cepa de CMV. Las concentraciones del ganciclovir en sangre y tejidos, la penetración del medicamento en el tejido retiniano y la respuesta inmunitaria del hospedador probablemente representan papeles importantes en la determinación de la progresión clínica de una enfermedad por CMV. Se ha observado resistencia al ganciclovir en receptores de trasplantes, en especial aquellos que requieren de tratamientos prolongados.

La resistencia de las mutaciones de CMV aumenta con la terapia continua

Inhibidor de la síntesis de RNA viral: ribavirina

La **ribavirina** es otro análogo del nucleósido guanosina. A diferencia del aciclovir, que reemplaza la fracción ribosa con una cadena lateral acíclica de hidroximetilo, la ribavirina difiere de la guanosina en cuanto a que el anillo de la base se encuentra incompleto y abierto. Al igual que otros análogos nucleósidos de la purina, la ribavirina debe fosforilarse a formas mono-, di- y trifosfato. Es activa contra un amplio rango de virus *in vitro*, pero su actividad *in vivo* se encuentra limitada. El mecanismo del efecto antiviral de la ribavirina no es tan claro como el del aciclovir. El trifosfato es un inhibidor de la RNA polimerasa y también merma las reservas celulares de guanina mediante la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima importante en la ruta sintética de la guanosina. Aun otro mecanismo de acción es mediante la disminución de la síntesis de la caperuza 5′ del mRNA debido a su interferencia tanto con la guanilación como con la metilación de la base de ácidos nucleicos.

La ribavirina tiene diversos mecanismos de acción

Su administración en aerosol permite que, en las secreciones respiratorias, la ribavirina alcance concentraciones 10 veces mayores a las necesarias para inhibir la replicación viral y sustancialmente más elevadas que las que se obtienen mediante su administración oral. Los problemas que se suscitan con la ribavirina en aerosol incluyen la precipitación del fármaco en los dispositivos utilizados para su administración y la exposición del personal de cuidados de la salud.

La ribavirina puede ser de cierta utilidad si se administra puntualmente por aerosol a pacientes inmunocomprometidos con una infección por virus sincitial respiratorio. Las formas oral e intravenosa se han utilizado en pacientes con fiebre de Lassa, aunque los estudios son limitados. En un ensayo reciente de tratamiento contra hantavirus, la ribavirina resultó ineficaz. La presentación oral tiene una actividad moderada en contra de la hepatitis C como monoterapia, pero proporciona beneficios adicionales al administrarse en combinación con interferón alfa. Se ha asociado anemia reversible con la administración oral de ribavirina.

La ribavirina es activa contra el virus sincitial respiratorio, el virus de la fiebre de Lassa y la hepatitis C

INHIBIDORES DEL VIH

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa

Azidotimidina

La azidotimidina (AZT), un análogo nucleósido de la timidina, inhibe la transcriptasa inversa del VIH. Como en el caso de otros nucleósidos, es necesario que se fosforile la AZT; las enzimas de las células hospedadoras son las que llevan a cabo dicho proceso. La base del efecto terapéutico relativamente selectivo de la AZT es que la transcriptasa inversa del VIH es más de 100 veces más sensible a la AZT que la DNA polimerasa de la célula hospedadora. No obstante, es frecuente que se presente toxicidad.

La AZT fue el primer tratamiento útil en contra de la infección por VIH, pero ahora su uso se recomienda sólo en combinación con otros inhibidores de la replicación del VIH (p. ej., lamivudina e inhibidores de la proteasa). Su toxicidad incluye malestar, náuseas y efectos tóxicos sobre la médula ósea. Es posible que se depriman todos los componentes hematopoyéticos, pero esta situación normalmente se revierte al discontinuar o reducir la dosis del medicamento. La resistencia se asocia con una o más mutaciones en el gen de transcriptasa inversa del VIH.

En la actualidad, la AZT se utiliza sólo en terapia combinada

Didanosina y zalcitabina

La didanosina (ddI, didesoxiinosina) y la zalcitabina (ddC, dideoxicitidina) son análogos nucleósidos que inhiben la replicación del VIH. Después de su fosforilación intracelular por las enzimas hospedadoras a su forma trifosfato activa, bloquean la replicación viral mediante la inhibición de la transcriptasa inversa viral, como la zidovudina. Los efectos adversos graves del tratamiento incluyen neuropatía periférica con ddI o ddC y pancreatitis en el caso de la ddI; ambos padecimientos se relacionan con la dosis. Se requiere una reducción de la dosificación en caso de alteración renal. Como en el caso de otros medicamentos anti-VIH, estos fármacos deben utilizarse sólo en combinación con uno o dos medicamentos anti-VIH adicionales a fin de limitar el desarrollo de resistencias y para potenciar el efecto antiviral.

La ddI y la ddC siempre se utilizan en combinación con otros medicamentos anti-VIH

Estavudina

La estavudina (D4T) es otro análogo nucleósido que inhibe la replicación del VIH. La D4T se fosforila por las enzimas celulares a una forma trifosfato activa que interfiere con la transcriptasa inversa del virus. También interrumpe el crecimiento de la cadena de ácidos nucleicos virales. La D4T se absorbe de manera óptima y tiene una elevada biodisponibilidad. Sus efectos adversos incluyen cefalea, náuseas y vómitos, astenia, confusión y concentraciones séricas elevadas de transaminasa y creatinina cinasa. También se ha observado una neuropatía periférica dolorosa que parece estar relacionada con la dosis. Se requiere de una reducción de la dosis ante alteraciones de la función renal. La D4T sólo debe utilizarse en combinación con otros fármacos anti-VIH.

La D4T es un inhibidor de la transcriptasa inversa que también interrumpe el crecimiento de la cadena

Lamivudina

La lamivudina (3TC), otro inhibidor de la transcriptasa inversa, es un fármaco comparativamente seguro y en general bien tolerado. Se utiliza en combinación con AZT u otros análogos nucleósidos. La AZT y la 3TC tienen una interacción única; la 3TC suprime el desarrollo y persistencia de las mutaciones de resistencia a la AZT. Al combinarse con interferón alfa, la 3TC también resulta de utilidad en el tratamiento de la hepatitis B.

La 3TC suprime el desarrollo de resistencia a la AZT

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)

Existen compuestos que no son análogos nucleósidos y que también inhiben la transcriptasa inversa del VIH. Diversos compuestos, tales como nevirapina, delavirdina y efavirenz, se han estudiado solos o en combinación con otros nucleósidos. Estos compuestos son muy activos en contra del VIH-1, no requieren de enzimas celulares para su fosforilación y se unen esencialmente al mismo sitio sobre la transcriptasa inversa. Son activos tanto en contra de aislados AZT-resistentes como AZT-sensibles. Además, la mayoría de estos compuestos no inhiben la DNA polimerasa humana y no son citotóxicos a las concentraciones necesarias para una actividad antiviral efectiva. Por ende, son relativamente no tóxicos. Por desgracia, fácilmente surge la resistencia a estos fármacos aun con un solo pase del virus en presencia del medicamento *in vitro* e *in vivo*. Por ende, los NNRTI deben utilizarse sólo en combinación con otros medicamentos activos en contra del VIH.

Los NNRTI a menudo son activos contra cepas AZT-resistentes

Se presenta una veloz resistencia a los NNRTI cuando los fármacos se utilizan por sí solos

■ Inhibidores de la proteasa

Los fármacos más novedosos que inhiben al VIH son los inhibidores de la proteasa. Estos fármacos bloquean la acción de la enzima proteasa que codifica el virus y que fragmenta poliproteínas para producir proteínas estructurales. La inhibición de esta enzima conduce al bloqueo del ensamblaje y liberación de los virus. Los inhibidores de la proteasa son poderosos supresores de la replicación del VIH *in vitro* e *in vivo*, en especial cuando se combinan con otros fármacos antirretrovirales.

Los inhibidores de la proteasa bloquean las proteasas codificadas por el virus

A finales de 1995, el **saquinavir** fue el primer inhibidor de la proteasa que recibió aprobación. El **ritonavir**, **indinavir** y **nelfinavir** son otros poderosos inhibidores de la proteasa que han sido lanzados desde ese entonces. Estos fármacos pueden producir hepatotoxicidad y todos ellos inhiben el P450, lo que provoca importantes interacciones medicamentosas. Debido a que se desarrolla resistencia a todos los inhibidores de la proteasa, estos fármacos no deben utilizarse por sí solos sin otros medicamentos anti-VIH.

Se utilizan en combinación con otros medicamentos anti-VIH

■ Análogos nucleótidos: cidofovir

En años recientes, se ha desarrollado una nueva serie de compuestos antivirales, los análogos nucleótidos. El ejemplo más conocido de esta clase de compuestos es el **cidofovir**. Este compuesto imita a un nucleótido monofosforilado al tener un grupo fosfonado adherido a la molécula. Para la célula, esto tiene la apariencia de un nucleósido monofosfato, o nucleótido, y las enzimas celulares se agregan dos grupos fosfato a fin de generar el compuesto activo. En esta forma, el medicamento inhibe las polimerasas de los ácidos nucleicos tanto del virus como de la célula, pero su selectividad se proporciona por su mayor afinidad con la enzima viral.

El cidofovir inhibe la DNA polimerasa viral

Los análogos nucleótidos no requieren de fosforilación, o activación, por parte de una enzima codificada por el virus y permanecen activos contra virus resistentes a causa de mutaciones en los codones de estas enzimas. La resistencia se puede desarrollar por medio de mutaciones en la DNA polimerasa viral, UL54. Una característica adicional del cidofovir es una vida media muy prolongada como resultado de su lenta depuración renal.

El cidofovir está aprobado para terapia intravenosa para la retinitis por CMV y el tratamiento de mantenimiento puede darse de manera poco frecuente, incluso cada dos semanas. También se le utiliza de manera ocasional para el tratamiento de infecciones graves y diseminadas por adenovirus. La nefrotoxicidad es una complicación grave del tratamiento con cidofovir y se debe monitorear de cerca a los pacientes en cuanto a evidencia de alteraciones renales.

OTROS FÁRMACOS ANTIVIRALES

Foscarnet

El foscarnet, también conocido como fosfonoformato, es un análogo del pirofosfato que inhibe la DNA polimerasa viral mediante el bloqueo del sitio de unión pirofosfato de la DNA polimerasa viral y al prevenir la fragmentación del pirofosfato del trifosfato de desoxiadenosina. Esta acción es relativamente selectiva; la DNA polimerasa de los CMV se inhibe a concentraciones menores de 1% de las que se requieren para inhibir la DNA polimerasa celular. A diferencia de nucleósidos tales como el aciclovir o ganciclovir, el foscarnet no requiere de fosforilación para convertirse en inhibidor activo de las DNA polimerasas virales. Este hecho bioquímico tiene especial importancia en relación con la resistencia viral, ya que el mecanismo principal de resistencia viral a los análogos nucleósidos es una mutación que elimina la fosforilación del medicamento en células infectadas por el virus. Así, el foscarnet normalmente se puede utilizar para tratar a pacientes con CMV ganciclovir-resistentes y VHS aciclovir-resistentes. Se excreta únicamente por vía renal sin un componente hepático y la dosis debe disminuirse en pacientes con alteración de la función renal.

El foscarnet inhibe las DNA polimerasas virales

Es efectivo contra CMV y VHS resistentes

Interferones

Los interferones son proteínas codificadas por la célula hospedadora que se sintetizan en respuesta al RNA de doble cadena y que circulan para proteger a las células no infectadas mediante la inhibición de la síntesis de proteínas virales. De manera irónica, los interferones obtenidos a partir del cultivo de tejidos fueron los primeros fármacos antivirales, pero su actividad clínica resultó decepcionante. En la actualidad, las técnicas de recombinación del DNA permiten la producción relativamente económica de interferones a gran escala por medio del uso de bacterias y levaduras.

Las técnicas de recombinación de DNA permiten su producción a gran escala

Los interferones inhiben la síntesis de proteínas virales

El **interferón alfa** es benéfico en el tratamiento de la infección crónica activa de hepatitis B y C, aunque, a menudo, su eficacia es transitoria. Se están estudiando las combinaciones de interferón alfa con 3TC, famciclovir y otros nucleósidos para el tratamiento de la hepatitis B. El interferón alfa pegilado se administra por 6 a 12 meses a fin de tratar la enfermedad crónica de hepatitis C y su combinación con ribavirina normalmente produce mejores resultados. La aplicación tópica o intralesional de interferón es benéfica en el tratamiento de infecciones por virus del papiloma humano. El uso parenteral puede ocasionar toxicidad sistémica sintomática (p. ej., fiebre, malestar), en parte debido a su efecto sobre la síntesis de proteínas en las células hospedadoras.

El interferón alfa se combina con la ribavirina para el tratamiento de hepatitis C crónica

Fomivirsén

El fomivirsén, el primer compuesto antisentido aprobado para uso en infecciones humanas, es un oligonucleótido sintético complementario al RNA mensajero (mRNA) que, presumiblemente, inhibe una secuencia de codificación en el mismo en los CMV. La principal unidad de transcripción inmediata temprana del CMV codifica diversas proteínas responsables de la regulación de la expresión genética viral. En teoría, el fomivirsén inhibe la producción de dichas proteínas. En este fármaco, las uniones con oligonucleótido reemplazan las nucleasas habituales. El fomivirsén, que exhibe una mayor actividad antiviral que el ganciclovir a nivel molar, está aprobado para la terapia local (intravítrea) de retinitis por CMV en pacientes en quienes no han tenido éxito otras terapias.

El fomivirsén inhibe el mRNA de los CMV

RESISTENCIA ANTIVIRAL

Se han estudiado de manera intensa los genomas virales y su replicación, así como los mecanismos de acción de los fármacos antivirales disponibles. De manera acorde, ha evolucionado una comprensión de la resistencia a los medicamentos antivirales; la investigación de los mecanismos de resistencia ha dilucidado la función de genes virales específicos. Por ejemplo, se ha vuelto evidente que un mecanismo común de resistencia a los nucleósidos (p. ej., aciclovir y ganciclovir) por parte de los herpesvirus consiste en mutaciones en la enzima viral inducida responsable de la fosforilación del nucleósido. En el caso del VHS, se trata de la timidina cinasa; en el caso de los CMV, este gen se designa UL97.

Los herpesvirus a menudo desarrollan resistencia por medio de mutaciones en la fosforilación

Las alteraciones genéticas (es decir, mutaciones o deleciones) son la base de la resistencia antiviral. La probabilidad de mutantes resistentes proviene de al menos cuatro funciones:

1. **Tasa de replicación viral.** Los herpesvirus, en especial el CMV y el VZV, no se replican con la misma rapidez que el VIH y las hepatitis B y C. Las mayores tasas de replicación se asocian con mayores tasas de mutación espontánea.
2. **Presión selectiva del medicamento.** La presión selectiva aumenta la probabilidad de mutaciones al punto que se reduce en forma sustancial la replicación viral.
3. **Tasa de mutaciones virales.** Además de la replicación viral, la tasa de mutaciones difiere entre los virus distintos. En general, los virus RNA de hebra única (p. ej., VIH e influenza) tienen índices de mutación más veloces que los virus DNA de cadena doble (p. ej., VHS).
4. **Tasa de mutaciones en distintos genes virales.** Por ejemplo, dentro de los herpesvirus, los genes para la fosforilación de nucleósidos (p. ej., UL97) son más susceptibles a la mutación que la DNA polimerasa viral.

La resistencia a los fármacos antivirales se puede detectar de diversas formas:

- **Fenotípica.** Este es el método tradicional de reproducir virus en cultivos de tejido en medios que contienen concentraciones crecientes de un fármaco antiviral. La concentración del fármaco que reduce la replicación viral por 50% es el punto final y se denomina concentración inhibitoria (CI_{50}). La CI_{50} de un virus resistente es mayor que aquella de un virus susceptible. El grado de replicación viral se obtiene mediante el recuento de placas virales (es decir, el equivalente a "colonias" virales) o mediante la medición del antígeno viral o de las concentraciones de ácidos nucleicos. Por desgracia, los análisis fenotípicos son en extremo lentos y requieren de días o semanas para llevarse a cabo. Los valores de CI_{50} aumentan a medida que incrementa el porcentaje de la población viral con la mutación.

  La resistencia fenotípica se detecta por métodos *in vitro*

- **Genotípica.** Cuando se conocen la mutación o deleción exactas responsables de la resistencia viral, es posible secuenciar el gen viral o detectarlo por medio de patrones de restricción enzimática. Estas pruebas son rápidas, pero requieren del conocimiento de la mutación esperada y no proporcionan una cuantificación del porcentaje de la población viral que contiene la mutación. Si sólo 1 a 5% de la población tiene la mutación, es posible que este resultado no sea clínicamente significativo en comparación con una población viral mutada en 90%.
  Genotípica = detección molecular de una mutación esperada

- **Cuantificación viral en respuesta al tratamiento.** Los diversos métodos de cuantificación viral (p. ej., cultivo, reacción en cadena de la polimerasa, análisis antigénico) proporcionan medios de evaluación de la disminución de los títulos virales en respuesta al tratamiento con un fármaco antiviral. Estos análisis requieren de poco tiempo y no necesitan del conocimiento de la mutación esperada. Si no se presenta una reducción a pesar de dosis adecuadas y de acatamiento a la terapéutica, es posible que se deba a la resistencia viral. Del mismo modo, si el título viral disminuye en un principio pero presenta recidivas o aumentos subsecuentes, existe la posibilidad de que se haya desarrollado resistencia.
  Una falta en la reducción o un aumento en la carga viral del paciente sugieren el desarrollo de mutantes resistentes

CAPÍTULO 9

Influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus y otros virus respiratorios

Al considerar qué tan común es la enfermedad, cuán espantoso es el cambio espiritual que trae consigo, qué asombroso cuando el resplandor de la salud se apaga, los recónditos mundos que entonces se revelan, qué eriales y páramos del alma revela un leve ataque de influenza [...]

—Virginia Woolf, "Estar enfermo"

Las enfermedades respiratorias representan un estimado de 75 a 80% de toda la morbilidad aguda en la población estadounidense. La mayoría de estas enfermedades (cerca de 80%) son virales. Si se incluyen los episodios que no requieren atención médica, el promedio general es tres a cuatro enfermedades por año, por persona, aunque la incidencia varía en forma inversa con la edad (es decir, es mayor entre los niños pequeños). La naturaleza estacional también es una característica; la incidencia es menor en los meses de verano y mayor en el invierno.

Los virus que son la principal causa de enfermedades respiratorias agudas (ERA) incluyen los virus de influenza, de parainfluenza, rinovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio (VSR), metaneumovirus humano (MNVh) y coronavirus respiratorios. Recientemente, los bocavirus se han asociado con enfermedad respiratoria aguda. Los reovirus tienen importancia cuestionable, pero también se les incluye. Otros, como los enterovirus y el virus del sarampión, también causan síntomas respiratorios, pero se estudian en otros capítulos.

Los virus respiratorios están representados por diversos agentes

Además de la capacidad para causar una variedad de síndromes de ERA, este grupo un tanto heterogéneo de virus comparte un periodo de incubación relativamente breve (1-4 días) y un modo de contagio de persona a persona. La transmisión es directa, por medio de núcleos goticulares infecciosos, o indirecta, por transferencia en las manos de secreciones contaminadas provenientes del epitelio nasal o conjuntival. Todos estos agentes se asocian con un aumento en el riesgo de superinfección bacteriana del tejido dañado en las vías respiratorias y todos tienen una distribución mundial.

El periodo de incubación es corto

La transmisión es por núcleos goticulares o por las manos

VIRUS DE LA INFLUENZA

Características del grupo de virus de influenza

Los virus de influenza son miembros del grupo de **ortomixovirus**, que son virus RNA con envoltura, pleomórficos, de cadena única en sentido negativo. Se clasifican en tres serotipos principales, A, B y C, con base en diferentes antígenos ribonucleoproteicos. Los virus de influenza A son los que se han estudiado más ampliamente y gran parte del siguiente análisis se basa en el conocimiento sobre este tipo. En general causan una enfermedad más grave y epidemias más amplias que los otros tipos; de manera natural infectan una amplia variedad de especies, incluyendo mamíferos y aves, y tienen una gran tendencia a pasar por cambios antigénicos importantes (**cuadro 9-1**). Los virus de influenza B son más estables en cuanto a su antígeno, sólo se sabe que infectan a los seres humanos en condiciones naturales y en general se presentan en brotes más localizados. Los virus de influenza C parecen ser causas relativamente menores de enfermedad y afectan a humanos y cerdos.

Los ortomixovirus se dividen en los tipos A, B y C

El tipo A tiene la mayor virulencia y propagación epidémica

Los virus de influenza A y B consisten cada uno en una nucleocápside que contiene ocho segmentos de **RNA de cadena única**, en

CUADRO 9-1 Diferencias entre los virus de influenza

CARACTERÍSTICA	INFLUENZA A	INFLUENZA B	INFLUENZA C
Segmentos de gen	8	8	7
Proteínas únicas	M2	NB	HEF
Rango de huéspedes	Humanos, cerdos, aves, equinos, mamíferos marinos	Sólo humanos	Humanos, cerdos
Gravedad de la enfermedad	A menudo es grave	Ocasionalmente grave	En general leve
Potencial epidémico	Amplio; epidemias y pandemias (desviación y cambio antigénicos)	Brotes; epidemias ocasionales (sólo desviación antigénica)	Brotes limitados (sólo desviación antigénica)

sentido negativo, que están envueltos en una membrana del glucolípido derivado de la membrana plasmática de la célula huésped. El lado interno de la envoltura contiene una capa de proteína específica del virus (M1). Dos glucoproteínas específicas del virus, hemaglutinina (HA o H) y neuraminidasa (NA o N), están alojadas en la superficie exterior de la envoltura y parecen como "espinas" sobre la superficie del virión. La **figura 9-1** ilustra la estructura del virus de influenza A. El virus de influenza B es un tanto similar, pero tiene una proteína NB única en lugar de M2. La influenza C difiere de las otras en cuanto a que sólo posee siete segmentos de RNA y no tiene neuraminidasa, aunque sí cuenta con otras capacidades de destrucción del receptor (véase más adelante). Además, la hemaglutinina de la influenza C se enlaza con un receptor celular diferente del de los tipos A y B.

Es un virus RNA con envoltura que tiene un genoma segmentado
Tiene hemaglutinina específica del virus y espinas de neuraminidasa

La **figura 9-2** ilustra el ciclo de replicación del virus de influenza. Las glucoproteínas específicas del virus son antigénicas y tienen una importancia funcional especial para el virus. La **hemaglutinina** recibe su nombre debido a su capacidad para aglutinar los glóbulos rojos de ciertas especies (p. ej., pollos y conejillos de Indias) *in vitro*. Su principal función biológica es servir como punto de unión para receptores de glucoproteína o glucolípidos que contengan ácido *N*-acetilneuramínico (siálico) en la superficie de las células respiratorias humanas, lo cual es un primer paso esencial para iniciar la infección de las células.

La hemaglutinina actúa como unión viral

La **neuraminidasa** es una enzima hidrolítica antigénica que actúa sobre el receptor de hemaglutinina al escindir su ácido neuramínico (siálico) terminal. El resultado es la destrucción de la actividad del receptor, lo cual puede ayudar a prevenir la superinfección de la célula infectada. La neuraminidasa cumple con varias funciones. Puede inactivar al receptor de una mucoproteína libre en las secreciones respiratorias que, de otro modo, se enlazaría con la hemaglutinina viral e impediría el acceso del virus a la superficie celular. La neuraminidasa es importante en la fusión de la envoltura

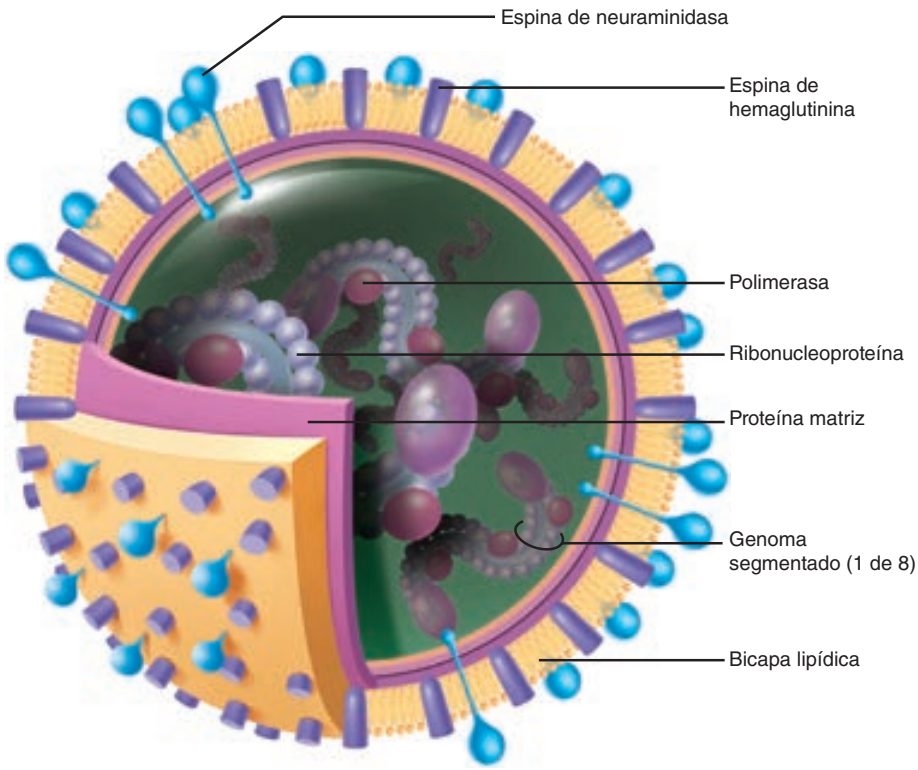


FIGURA 9-1. Diagrama del virus de influenza A. Tres tipos de proteínas de membrana se insertan en la bicapa lipídica: hemaglutinina (como trímero), neuraminidasa (como tetrámero) y canal iónico M2. Cada uno de los ocho segmentos de proteína ribonucleica contiene RNA viral rodeado de nucleoproteína y se asocian con la transcriptasa del RNA. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

1. La actividad de endonucleasa de la proteína PB1 fragmenta la caperuza y cerca de 10 nucleótidos de la terminación 5′ del mRNA del huésped (robo de la caperuza). El fragmento se utiliza para cebar la síntesis de mRNA viral por medio de la actividad de polimerasa del RNA dependiente de RNA de la proteína PB1.
2. Se traduce el mRNA viral. Los primeros productos incluyen más proteínas NP y PB1.
3. La actividad de la polimerasa del RNA de la proteína PB1 sintetiza +ssRNA de las moléculas genómicas –ssRNA.
4. La actividad de la polimerasa del RNA de la proteína PB1 sintetiza nuevas copias del genoma utilizando como plantilla el +ssRNA hecho en el paso 3. Algunos de estos nuevos segmentos genómicos sirven como plantilla para la síntesis de más mRNA viral. Posteriormente en la infección, éstos se volverán genomas progenie.
5. Las moléculas de mRNA viral traducidas de otros segmentos genómicos codifican proteínas estructurales como la hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Estos mensajes se traducen por medio de ribosomas asociados con el retículo endoplásmico (RE) y presentados a la membrana celular.
6. Los segmentos de genoma viral se empacan como yemas de viriones progenie de la célula huésped.

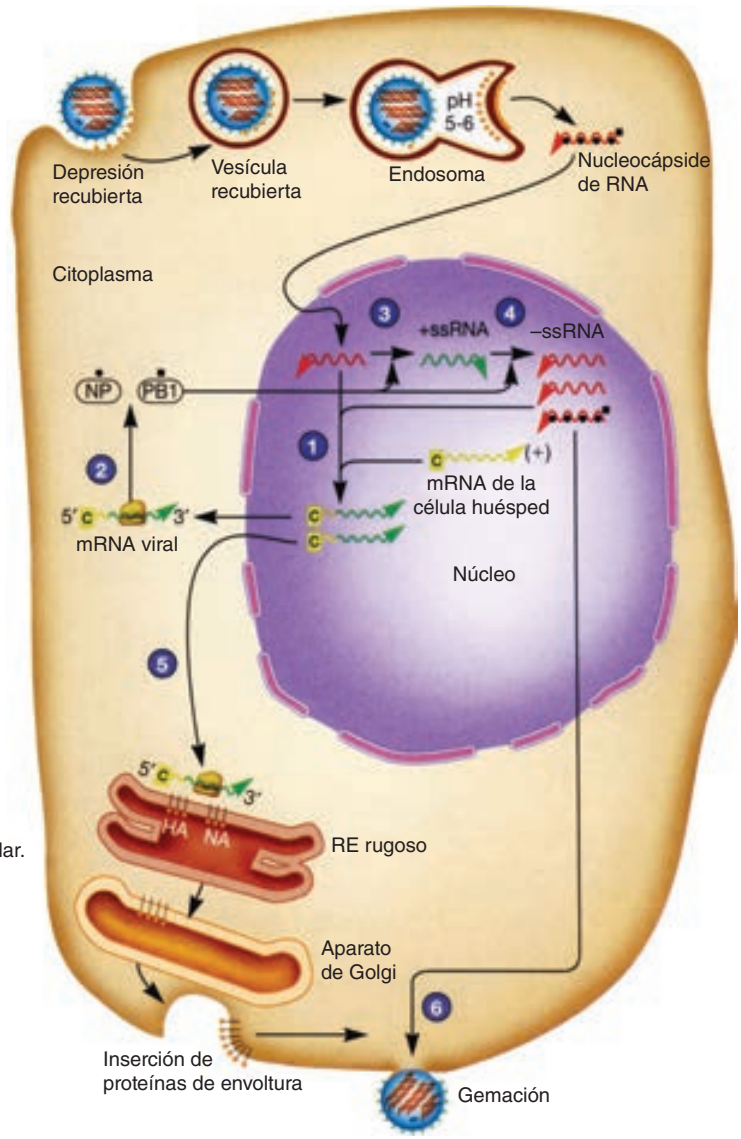


FIGURA 9-2. Diagrama del ciclo de vida del virus de influenza. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

viral con la membrana de la célula huésped como un prerrequisito para el ingreso del virus. También ayuda en la liberación de partículas virales nuevas provenientes de las células infectadas, lo cual les permite estar disponibles para infectar a otras células. Los anticuerpos específicos del tipo para la neuraminidasa parecen inhibir la propagación del virus en el huésped infectado y limitar la cantidad de virus que se emite de las células.

La neuraminidasa tiene una función en la fusión de la envoltura y la emisión viral

El ensamblaje de la **nucleocápside** ocurre en el núcleo de la célula, pero el ensamblaje final del virus ocurre en la membrana plasmática. Las ribonucleoproteínas están envueltas en la membrana plasmática, que para ese momento contiene hemaglutinina y neuraminidasa. Se forman "yemas" y los viriones intactos salen de la superficie de la célula (figura 9-2).

La nucleocápside y el ensamblaje del virus ocurren en diferentes sitios de la célula

Los virus de influenza A se aislaron por primera vez en 1933 a través de inoculación intranasal a hurones, los cuales desarrollaron enfermedades respiratorias febriles. Los virus se replican en el saco amniótico del huevo embrionado de gallina, donde se puede detectar su presencia a través de la prueba de hemaglutinación. La mayoría de las cepas también se pueden aislar con facilidad en sistemas de cultivos celulares, como las células renales primarias de mono. Algunas causan efectos citopáticos en el cultivo.

Los virus se pueden aislar en huevos o cultivos celulares

El método más eficiente de detección es la demostración de hemadsorción por adherencia de eritrocitos a las células infectadas que expresan hemaglutinina o por aglutinación de eritrocitos por parte del virus ya liberado en el líquido extracelular. Entonces es posible identificar de manera específica el virus mediante inhibición de estas propiedades al añadir anticuerpos a la hemaglutinina. Este método se denomina **inhibición de la hemadsorción** o **inhibición de la hemaglutinación**, dependiendo de si la prueba se realiza,

respectivamente, en las células infectadas o en el virus extracelular. Debido a que la hemaglutinina es antigénica, las pruebas de inhibición de la hemaglutinación también se pueden emplear para detectar anticuerpos en sujetos infectados. La investigación ha mostrado que el anticuerpo dirigido contra la hemaglutinina específica es sumamente eficaz para neutralizar la infectividad del virus.

La inhibición de la hemadsorción y de la hemaglutinación se utiliza para detectar la presencia de virus

Los anticuerpos antihemaglutinina se pueden detectar en suero

Influenza A

Aquí se analiza con detalle la influenza A debido a su gran importancia clínica y epidemiológica.

El virión de la influenza A contiene ocho segmentos de RNA de cadena única con responsabilidades genéticas definidas. Estas funciones incluyen codificación de proteínas específicas del virus (figura 9-1; **cuadro 9-2**). Un aspecto único de los virus de influenza A es su capacidad para desarrollar una amplia variedad de subtipos a través de procesos de mutación e "intercambio" de genes completos entre cepas, lo cual se denomina **reordenamiento**. Según se cree, la recombinación, que ocurre cuando se ensamblan nuevos genes a partir de secciones de otros genes, ocurre en raras ocasiones. Estos procesos dan por resultado cambios antigénicos denominados **desviaciones** y **cambios**, que se discutirán en breve. ::: reordenamiento, pág. 108

El genoma de la influenza A tiene múltiples segmentos

La mutabilidad del virus produce cambios antigénicos

Los 15 subtipos reconocidos de hemaglutinina (H) y nueve subtipos conocidos de neuraminidasa (N) que existen entre los virus de influenza A y que circulan en aves y mamíferos representan un reservorio de genes virales que pueden pasar por un reordenamiento o "combinación" con cepas humanas. Aunque los 15 subtipos de hemaglutininas y nueve de neuraminidasas se han identificado en aves acuáticas, los cerdos están infectados con dos hemaglutininas (H1 y H3) y neuraminidasas (N1 y N2) importantes y los caballos con dos H (H3 y H7) y dos N (N7 y N8). Tres hemaglutininas (**H1, H2 y H3**) y dos neuraminidasas (**N1 y N2**) parecen ser de mayor importancia en las **infecciones humanas**. Estos subtipos están nombrados de acuerdo con los antígenos H y N en su superficie (H1N1, H3N2). También puede haber diferencias (desviaciones) antigénicas más sutiles, pero a veces más importantes, dentro de cada subtipo. Estas diferencias se designan según el principal virus representativo con el que se relacionan de manera más estrecha en un sentido antigénico, utilizando el lugar de su aislamiento inicial, número de aislamiento y año de detección. Por ejemplo, dos cepas H3N2 que difieren en antígenos sólo de manera leve son A/Texas/1/77(H3N2) y A/Bangkok/1/79(H3N2).

Los subtipos se basan en antígenos H y N

Los cambios sutiles se conocen como desviación antigénica

Las desviaciones antigénicas dentro de los principales subtipos pueden implicar antígenos H o N, al igual que los genes que codifican otras proteínas estructurales y no estructurales y pueden provenir de diferencias tan pequeñas como una sola mutación en el RNA viral. Estas mutaciones son producto de la polimerasa del RNA viral debido a que carece de capacidad de corrección de errores. Es posible que el mutante predomine a causa de presiones inmunológicas selectivas en la población hospedadora (**figura 9-3**). Tales desviaciones son comunes entre los virus de influenza A y ocurren cuando menos cada pocos años y, a veces, incluso durante el curso de una sola epidemia. También pueden ocurrir desviaciones en los virus de influenza B, pero son considerablemente menos frecuentes. ::: desviación antigénica, pág. 106

La desviación antigénica ocurre cada pocos años en el tipo A

CUADRO 9-2 Proteínas codificadas por el virus en la influenza A

SEGMENTO DE RNA	PROTEÍNAS	FUNCIÓN
1	PB2	Síntesis de RNA, ¿virulencia?
2	PB1	Síntesis de RNA
3	PA	Síntesis de RNA
4	HA	Unión
5	NP	Síntesis de RNA
6	NA	Salida del virus de las células infectadas
7	M1, M2	Matriz
8	NS1, NS2	No estructural; NS1 es antagonista del interferón

En contraste con las mutaciones de ocurrencia frecuente que causan la desviación antigénica entre las cepas de influenza A, los cambios importantes (más de 50%) en las secuencias de nucleótidos de los genes H y N pueden ocurrir de manera repentina e impredecible. A éstos se les conoce como cambios antigénicos (la figura 9-3 ilustra la diferencia entre desviaciones y cambios antigénicos). Casi con toda seguridad son producto de reordenamiento que puede reproducirse con facilidad en el laboratorio. Al infectar en forma simultánea a una célula con dos subtipos de influenza A, se obtiene una progenie que contiene antígenos derivados de cualquiera de los virus originales. Por ejemplo, de una célula que se infecta al mismo tiempo con influenza A (H3N2) e influenza A (H1N1) se puede obtener una combinación de virus de influenza de los subtipos H3N2, H1N1, H1N2 y H3N1. Cuando surgen "nuevas" cepas epidémicas, lo más probable es que hayan circulado en reservas animales o aviarias, donde han atravesado por un reordenamiento genético (y a veces también mutación), y que después se hayan readaptado y contagiado a huéspedes humanos con una proporción suficiente de la población que tiene poca o ninguna inmunidad a los "nuevos" subtipos. Un ejemplo reciente fue la aparición en Hong Kong en 1997 de casos humanos causados por una influenza A aviaria (H5N1). La propagación global de influenza aviaria (H5N1 y otras) continuó durante 1997 y años siguientes, con aparición de un número cada vez mayor de casos cada año. Los estudios indicaron que todos los segmentos RNA se derivaron de un virus aviario de influenza A, pero una sola secuencia de inserción para varios aminoácidos adicionales en la proteína hemaglutinina facilitó la fragmentación de enzimas celulares humanas. Además, ocurrió una sola sustitución de aminoácido en la proteína PB2 polimerasa. En conjunto, estas dos mutaciones hicieron que el virus fuera más virulento en los humanos; por fortuna, la transmisión entre personas era deficiente. ::: cambio antigénico, pág. 108

Los cambios antigénicos importantes se deben a reordenamiento

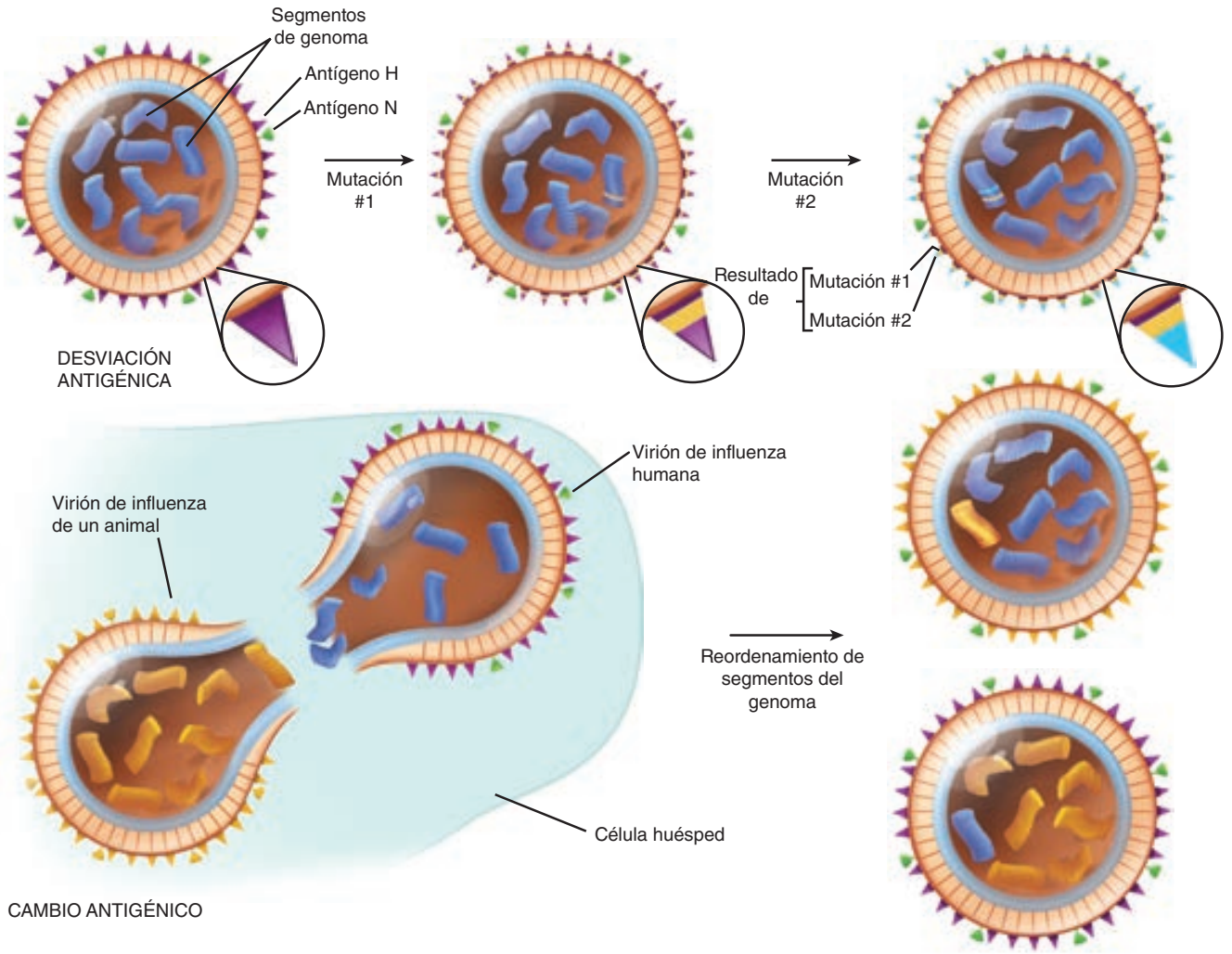


FIGURA 9-3. Virus de influenza: desviación antigénica y cambio antigénico. Con la desviación, mutaciones repetidas causan un cambio gradual en los antígenos que componen la hemaglutinina, de modo que el anticuerpo contra el virus original se vuelve cada vez menos eficaz. Con el cambio, existe una modificación mayor y abrupta en los antígenos de hemaglutinina porque el virus adquiere un nuevo segmento genómico, que en este caso codifica la hemaglutinina. Los cambios en neuraminidasa pueden ocurrir por los mismos mecanismos. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Un nuevo subtipo también puede desarrollar mutaciones

Los virus H1N1 y H5N1 atacan diferentes regiones de las vías respiratorias

Existen barreras moleculares humanas que limitan la transmisión entre personas del virus de influenza aviaria (H5N1). Una de las barreras más importantes es que los virus de influenza aviaria y humana se dirigen a regiones diferentes de las vías respiratorias humanas. Aunque el receptor de los virus de influenza es la glucoproteína de ácido siálico (AS), existe una importante diferencia en las posiciones de los azúcares en el ácido siálico, con α 2,6 galactosa del AS para el virus de influenza humana y α 2,3 galactosa del AS para el virus de influenza aviaria (H5N1). El receptor del virus de influenza humana, α 2,6 galactosa del AS, es dominante en las células epiteliales de la mucosa nasal, senos paranasales, tráquea y bronquios, en tanto que el receptor del H5N1, α 2,3 galactosa del AS, se encuentra principalmente en las células bronquiolares no ciliadas en la unión entre bronquíolos respiratorios y alvéolos. Es interesante que la cepa A/Hong Kong/213/03 (H5N1) aislada de un paciente reconoce tanto los receptores de α 2,6 galactosa como los α 2,3 galactosa y se enlaza de manera extensa tanto con las células bronquiales como con las alveolares.

En tanto que los receptores de H1N1 dominan en la parte superior de las vías respiratorias, los receptores del H5N1 se localizan en la porción inferior del pulmón en los humanos

Con frecuencia, los cambios antigénicos mayores, que ocurrieron aproximadamente cada 8 a 10 años en el siglo XX, produjeron graves epidemias o pandemias entre poblaciones con pocos o ningunos anticuerpos preexistentes para los nuevos subtipos. Ejemplos incluyen la aparición de un subtipo de H1N1 en 1947, seguido de un cambio abrupto a una cepa H2N2 en 1957, que causó la pande-

CUADRO 9-3 Principales desviaciones antigénicas asociadas con pandemias de influenza A entre 1947-1987

AÑO	SUBTIPO	CEPA PROTOTIPO
1947	H1N1	A/FM1/47
1957	H2N2	A/Singapore/57
1968	H3N2	A/Hong Kong/68
1977	H1N1	A/USSR/77
1987	H3N2	Sin ocurrencia de pandemias; diversas cepas de H1N1 y H3N2 continuaron circulando por todo el mundo hasta 2008; en 2009 surgió una nueva cepa H1N1 de origen porcino que alcanzó nivel pandémico

mia de gripe asiática. Un importante cambio posterior ocurrido en 1968 a un subtipo H3N2 (gripe de Hong Kong) condujo a otro que causó una epidemia un tanto menos grave. La gripe rusa, que apareció a finales de 1977, fue causada por un subtipo H1N1 muy similar al que dominó entre 1947 y 1957 (**cuadro 9-3**). En abril de 2009, una cepa antes desconocida de H1N1 se detectó en México y el sudoeste de EUA. Es producto de un reordenamiento que contiene componentes genéticos de cuatro virus diferentes de influenza: la influenza porcina de América del Norte, influenza aviaria de América del Norte, influenza humana y virus de influenza porcina de origen eurasiático. A lo largo de los tres meses siguientes, esta cepa, denominada A(H1N1) de origen porcino, se propagó con rapidez en todo el mundo.

Los cambios antigénicos mayores se correlacionan con epidemias

Los conceptos de cambio y desviación antigénicos en las infecciones por virus de influenza A humana pueden resumirse en forma aproximada de la siguiente manera: aparecen cambios periódicos en los principales componentes antigénicos, lo cual provoca en general epidemias importantes en poblaciones con poca o ninguna experiencia inmunológica con el subtipo. A medida que se agota la población de individuos susceptibles (es decir, un número cada vez mayor de personas adquiere inmunidad específica del subtipo), el subtipo continúa circulando durante un tiempo, atravesando por mutaciones que tienen sutiles variaciones antigénicas de una temporada a otra. Esto permite que siga habiendo cierto grado de transmisión viral. La infectividad persiste debido a que la inmunidad específica a un subtipo no protege por completo contra cepas que han pasado por una desviación; por ejemplo, es posible que un individuo tenga anticuerpos que le protegen razonablemente bien contra la influenza A/Texas/77(H3N2), pero en los siguientes años sigue siendo susceptible a reinfección por influenza A/Bangkok/79(H3N2). Sin embargo, finalmente la inmunidad general de la población es suficiente para minimizar el potencial epidémico del subtipo mayor y de sus cepas desviadas. Por desgracia, la batalla nunca está ganada por completo; el escenario está listo para la aparición repentina y en general impredecible de un subtipo completamente nuevo que quizá no haya circulado entre los seres humanos durante 20 o más años.

Las pequeñas desviaciones antigénicas permiten que el virus se mantenga en la población

La variación individual es significativa

Influenza

CÁPSULA CLÍNICA

Los virus de influenza tipos A y B causan síntomas más graves que el virus de influenza tipo C. La enfermedad típica se caracteriza por un inicio abrupto (en el curso de varias horas) con fiebre, dolores musculares difusos y escalofríos. En las siguientes 12 a 36 horas se presentan signos respiratorios, como rinitis, tos y problemas respiratorios. La fase aguda dura por lo general de 3 a 5 días, pero el regreso completo a las actividades normales puede requerir de 2 a 6 semanas. Las complicaciones graves, en especial neumonía, son comunes.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos son los principales huéspedes de los virus de influenza, y la enfermedad respiratoria intensa es la manifestación primordial de la infección. Sin embargo, los virus de influenza A estrechamente relacionados con aquellos que son frecuentes en las personas circulan entre muchas especies de mamíferos y aves. Como se indicó con anterioridad, algunas de estas cepas pueden atravesar por mutación antigénica o recombinación genética y surgir como una nueva cepa epidémica en humanos.

Las cepas humanas, animales y aviarias son similares

Desde el siglo XVI se han descrito brotes característicos de influenza y casi cada año han ocurrido brotes de diversa intensidad. Varias pandemias ocurrieron en 1743, 1889-1890, 1918-1919 (influenza española) y 1957 (influenza asiática). Estos episodios se asociaron con tasas particularmente elevadas de mortalidad; se piensa que la influenza española causó cuando menos 30 millones de muertes y algunos historiadores estiman que la cifra en todo el mundo fue más cercana a 100 millones de muertes. En general, los ancianos y los individuos de cualquier grupo etario con problemas cardiacos o pulmonares tienen la tasa más alta de mortandad.

Es posible que la influenza pandémica tenga la mayor mortalidad

El **contagio directo por gotas** es el modo más común de transmisión. Las infecciones por influenza en climas templados tienden a ocurrir con más frecuencia durante el invierno. Las principales epidemias de influenza A ocurren en general a intervalos de 2 a 3 años y las epidemias por influenza B ocurren en forma irregular, por lo general cada 4 a 5 años. La epidemia típica se desarrolla durante un periodo de 3 a 6 semanas y puede afectar al 10% de la población. Las tasas de enfermedad pueden superar 30% entre niños en edad escolar, residentes de instituciones cerradas y grupos industriales. Uno de los principales indicadores de la actividad de los virus de influenza es el aumento abrupto de ausentismo escolar o industrial. En epidemias graves por influenza A, el número de decesos informados en un área determinada del país supera con frecuencia el número esperado para ese periodo. Este aumento significativo, conocido como **exceso de mortalidad**, es otro indicador de una enfermedad grave y generalizada. Es poco común que el

virus de influenza B cause epidemias así de graves. En general, los virus de influenza no son estables en el ambiente y son sensibles al calor, pH ácido y solventes. En contraste, los virus de influenza aviaria (H5N1 y otros) conservan su infectividad durante varias semanas fuera del huésped. El virus aviario se propaga en las secreciones respiratorias y en las heces y sobrevive en las heces durante largo tiempo. ::: contagio por gotas, pág. 77

La estacionalidad favorece los meses de invierno

Los intervalos epidémicos por lo general son de unos cuanto años

El exceso de mortalidad o el aumento en ausentismo son indicadores de epidemias

PATOGÉNESIS

Los virus de influenza tienen predilección por las vías respiratorias y es poco común que se detecte viremia. Se multiplican en las células ciliadas del epitelio respiratorio, lo cual conduce a anormalidades funcionales y estructurales ciliares. Esto ocurre por desactivación de la síntesis de proteína y ácido nucleico en las células afectadas, la liberación de enzimas hidrolíticas lisosómicas y descamación de las células epiteliales tanto ciliadas como productoras de moco. De este modo, existe una interferencia sustancial con los sistemas de depuración mecánica de las vías respiratorias. El proceso de muerte celular programada (apoptosis) produce fragmentación de componentes del complemento, lo cual conduce a inflamación localizada. Al inicio de la infección, el principal estímulo quimiotáctico se dirige hacia los leucocitos mononucleares, que constituyen el principal componente inflamatorio. Es posible que el epitelio respiratorio no se restaure a su estado normal durante 2 a 10 semanas después de la lesión inicial.

Los virus se multiplican en el epitelio respiratorio

Los bloqueos en la síntesis causan daño ciliar y descamación celular

Se alteran los mecanismos de depuración

Las partículas virales también son tóxicas para los tejidos. Esta toxicidad se puede demostrar al inocular en ratones altas concentraciones de viriones inactivados, las cuales producen cambios inflamatorios agudos en ausencia de penetración viral o replicación dentro de las células. Otras funciones de la célula huésped también se alteran gravemente, en particular durante la fase aguda de la infección. Estas funciones incluyen actividades quimiotácticas, fagocíticas e intracelulares destructivas de los leucocitos polimorfonucleares y quizá también las actividades de los macrófagos alveolares.

La toxicidad viral causa inflamación

Se comprometen las defensas fagocíticas del huésped

El resultado final de estos efectos es que, al ingresar a las vías respiratorias, los virus causan daño celular, en especial en el epitelio respiratorio, lo cual provoca una respuesta inflamatoria aguda y altera las respuestas mecánicas y celulares del huésped. Este daño deja al hospedador sumamente susceptible a una **superinfección** bacteriana invasiva. Los estudios *in vitro* también sugieren que los patógenos bacterianos, como los estafilococos, pueden adherirse con mayor facilidad a las superficies de las células infectadas por el virus de influenza. La recuperación de la infección comienza con la producción de interferón, que limita la replicación adicional de virus, y con la rápida generación de células asesinas naturales. Poco después, las células T citotóxicas restringidas por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase I aparecen en grandes números para participar en la lisis de las células infectadas por virus y, de este modo, en el control inicial de la infección. A esto le sigue la aparición de anticuerpos locales y humorales con una inmunidad celular en evolución y más duradera. Por último se repara el tejido dañado. ::: linfocitos T citotóxicos, pág. 28

El daño crea susceptibilidad a la invasión bacteriana

Las respuestas del interferón y de las células T citotóxicas se asocian con la recuperación

INMUNIDAD

Aunque las respuestas inmunitarias mediadas por las células sin duda son importantes en las infecciones por el virus de influenza, la inmunidad humoral se ha investigado en forma más amplia. De manera típica, los pacientes responden a la infección en el curso de algunos días produciendo anticuerpos dirigidos contra el grupo del antígeno ribonucleoproteico, hemaglutinina y neuraminidasa. Los valores máximos de anticuerpos por lo general se alcanzan en el curso de dos semanas a partir del inicio y después se van desvaneciendo gradualmente durante los siguientes meses a diversos niveles inferiores. Los anticuerpos para las ribonucleoproteínas parecen conferir poca o ninguna protección contra la reinfección. El anticuerpo antihemaglutinina se considera como el que concede mayor protección; tiene la capacidad de neutralizar al virus al presentarse una nueva exposición. No obstante, tal inmunidad es relativa y existen diferencias cuantitativas en respuesta entre los individuos. Lo que es más, es frecuente que los cambios y desviaciones antigénicos permitan que el virus trastoque la respuesta de los anticuerpos en las exposiciones posteriores. El anticuerpo contra en antígeno neuraminidasa no otorga tanta protección como el anticuerpo antihemaglutinina, pero limita la propagación del virus dentro del huésped.

El anticuerpo antihemaglutinina tiene efecto protector

La antineuraminidasa puede limitar la propagación viral

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los virus de influenza A y B tienden a causar las enfermedades más graves, en tanto que la influenza C parece ocurrir con poca frecuencia y en general produce una enfermedad más leve. El síndrome agudo típico asociado con la influenza es el que se describe a continuación.

El periodo de incubación es breve, con una duración promedio de dos días. En general el inicio es abrupto y los síntomas se desarrollan en el curso de unas cuantas horas; incluyen fiebre, mialgia, cefalea y escalofríos ocasionales. Luego de 6 a 12 horas, la enfermedad alcanza su máxima intensidad y se desarrolla una tos seca, improductiva. Los datos agudos persisten, a veces con empeoramiento de la tos, durante 3 a 5 días, seguidos de mejoría gradual. Aproximadamente una semana después del inicio, los pacientes se sienten mucho mejor; sin embargo, es posible que existan fatiga, debilidad inespecífica y tos como problemas persistentes y molestos durante 2 a 6 semanas adicionales.

Al periodo corto de incubación le sigue una enfermedad aguda con tos seca

En ocasiones los pacientes desarrollan una infección progresiva que implica al árbol traqueobronquial y pulmones. En estas situaciones, el resultado es una neumonía que puede ser letal. Otras manifestaciones agudas inusuales de la influenza incluyen disfun-

ción del sistema nervioso central, miositis y miocarditis. En lactantes y niños es posible que 2 a 12 días después del inicio de la infección se desarrolle una peligrosa complicación conocida como síndrome de Reye; este último se caracteriza por grave infiltración grasa del hígado y edema cerebral. Este síndrome no sólo se asocia con virus de influenza, sino con una amplia variedad de enfermedades virales sistémicas. El riesgo aumenta en gran medida por exposición a salicilatos como la aspirina.

La infección respiratoria progresiva y la neumonía pueden ser fatales.

Es posible que se presente síndrome de Reye

La complicación más común e importante de la infección por virus de influenza es la superinfección bacteriana. En general, tales infecciones comprometen al pulmón, pero también puede ocurrir bacteriemia con siembra secundaria de sitios distantes. La superinfección, que puede desarrollarse en cualquier momento en la fase aguda o de convalecencia de la enfermedad, a menudo se anuncia por un empeoramiento abrupto en el estado del paciente luego de una estabilización inicial. Las bacterias que participan más comúnmente incluyen a *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*.

El empeoramiento repentino sugiere superinfección bacteriana

En resumen, existen esencialmente tres maneras en que la influenza puede provocar la muerte:

Enfermedad subyacente con descompensación. Los individuos con reservas cardiovasculares o pulmonares limitadas pueden sufrir un compromiso adicional por cualquier infección respiratoria. Así, están en particular riesgo ancianos y aquellas personas de cualquier edad con enfermedad cardiaca o pulmonar crónica.

Superinfección. La superinfección puede conducir a neumonía bacteriana y, en ocasiones, a infección bacteriana diseminada.

Progreso rápido directo. Es una situación menos común, pero el progreso de la infección viral puede conducir a neumonía viral abrumadora con asfixia. Este fenómeno se observa más a menudo en pandemias graves; por ejemplo, la gripe española de 1918-1919 que produjo muerte fulminante en soldados jóvenes y sanos.

DIAGNÓSTICO

Durante la fase aguda de la enfermedad, los virus de influenza se pueden aislar con facilidad de muestras de las vías respiratorias, como frotis nasofaríngeos y faríngeos. La mayoría de las cepas crecen en cultivos primarios de células renales de mono y pueden detectarse a través de hemadsorción o hemaglutinación. Es posible realizar un diagnóstico rápido de la infección por medio de inmunofluorescencia o detección inmunoenzimática del antígeno viral en las células epiteliales o secreciones de vías respiratorias o mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El diagnóstico serológico es de considerable utilidad en un sentido epidemiológico y en general se realiza al demostrar un aumento de cuatro veces o más en los títulos de anticuerpos de inhibición de hemaglutinación (HI) en muestras de personas en estado agudo o convaleciente, obtenidas con 10 a 14 días de distancia. Para los detalles acerca de la prueba HI, véase el capítulo 4. ::: reacción en cadena de la polimerasa, pág. 70

El aislamiento se utiliza para detección de virus

A menudo se emplea la detección rápida de antígenos

El diagnóstico serológico es útil en sentido epidemiológico

TRATAMIENTO

Los dos abordajes básicos para el tratamiento de la influenza son los cuidados sintomáticos y la anticipación de las complicaciones potenciales, en particular la superinfección por bacterias. Una vez que se ha hecho el diagnóstico, por lo común se prescribe reposo, ingestión adecuada de líquidos, uso conservador de analgésicos para mialgia y cefalea, y antitusígenos para la tos intensa. Debe enfatizarse que los fármacos de venta sin receta deben utilizarse con precaución. Esto se refiere en particular a sustancias que contienen salicilatos y que se administran a niños, debido a que debe considerarse el riesgo de síndrome de Reye.

Los tratamientos de sostén están indicados

Con frecuencia, la superinfección bacteriana se detecta por un empeoramiento rápido de los síntomas clínicos después de que los pacientes han presentado una estabilización inicial. No se ha mostrado que el tratamiento profiláctico con antibióticos mejore o reduzca la probabilidad de superinfección, pero sí puede aumentar el riesgo de adquisición de flora bacteriana más resistente en las vías respiratorias y hacer que la superinfección sea más difícil de tratar. En forma ideal, los médicos deberían instruir a los pacientes acerca de la historia natural de la infección por el virus de influenza y prepararse para responder con rapidez a las complicaciones bacterianas, si éstas se presentan, con un diagnóstico y tratamiento específicos.

La profilaxis con antibióticos no previene la superinfección bacteriana

Cuando se prueba la presencia o se tiene una fuerte sospecha de infección por influenza A, también es posible considerar un tratamiento por 4 a 5 días con amantadina o rimantadina, dos aminas simétricas (**cuadro 9-4**). Se ha demostrado que dicho tratamiento beneficia en un grado modesto a algunos pacientes, según se mide por la reducción en el número de días de confinamiento en cama, de fiebre y de alteraciones funcionales respiratorias. No obstante, estos efectos se han observado sólo cuando el medicamento se administra al inicio de la enfermedad (en el curso de 12 a 24 horas a partir del inicio). Por desgracia, la incidencia de resistencia a estas aminas en el caso de la influenza A (H3N2), las cepas dominantes circulantes, ha aumentado de manera notable de 0.8% antes de 1995 a más de 95% para 2005. Por ende, ni la amantadina ni la rimantadina se recomiendan en la actualidad para tratamiento o profilaxis rutinarios. El principal mecanismo de resistencia se describe más adelante. Los inhibidores de neuraminidasa (zanamivir u oseltamivir) también han resultado benéficos, si se inician al principio, pero algunas cepas también han desarrollado resistencia a ellos. Estos fármacos también son activos contra la influenza B (cuadro 9-4).

El tratamiento antiviral debe comenzar desde un inicio

PREVENCIÓN

El mejor método disponible de control de la influenza es mediante el uso de **vacunas virales con virus muertos** formuladas de manera reciente cada año para ser más semejantes a los subtipos de antígenos de influenza A y B que causan infecciones en el momento. Estas vacunas inactivadas pueden contener viriones completos o subunidades "fraccionadas" compuestas principalmente de antígenos de hemaglutinina. Es común que se les use en dos dosis administradas con un mes de diferencia para inmunizar niños que quizá no hayan sido inmunizados con anterioridad. Entre niños mayores y adultos,

CUADRO 9-4 Comparación de fármacos antivirales para la influenza

CARACTERÍSTICA	AMANTADINA RIMANTADINA	ZANAMIVIR	OSELTAMIVIR
Virus susceptibles	Sólo influenza A	Influenza A y B	Influenza A y B
Cepas resistentes emergentes	Sí	Sí	Sí
Administración	Oral	Inhalación	Oral

se recomienda una dosis anual única justo antes de comenzar la temporada de influenza. La eficacia de la vacuna es variable y la revacunación anual es necesaria para garantizar la máxima protección. Se recomienda que la vacunación se emplee principalmente con ancianos, individuos de todas las edades que estén en riesgo (p. ej., aquellos con cardiopatías o neumopatías crónicas) y a sus contactos cercanos, incluyendo personal médico y miembros de sus familias inmediatas. La vacuna de influenza con virus vivos atenuados (LAIV), que se fabrica con virus vivos debilitados de influenza (mismas cepas utilizadas en las vacunas con virus muertos) y que se administra en forma de vaporización (FluMist) en las narinas, está aprobada para utilizarse en personas sanas de 2 a 49 años de edad. No debe aplicarse a mujeres embarazadas.

Las vacunas con virus enteros o "fraccionados" protegen, pero son variables y de corta duración

La vacuna de influenza con virus vivos atenuados, FluMist, está disponible como atomizador nasal aplicado a personas sanas

Es necesaria la revacunación anual contra las cepas más actuales

La vacunación está indicada para individuos de alto riesgo

Un problema único para el caso de las vacunas contra influenza es la variación inherente y a menudo inesperada de la desviación antigénica anual. Esto con frecuencia requiere la reformulación anual de las vacunas, con lo cual se espera proporcionar la mejor protección antes del inicio de la siguiente temporada de influenza. La predilección acerca de cuáles cepas se utilizarán para la producción de vacunas se basa en actividades de vigilancia internacional, lo cual es una tarea de por sí difícil. En consecuencia, en algunos años, se ha estimado que la eficacia de la vacuna (prevención de infección de influenza serológicamente confirmada) llega hasta 70 a 90 por ciento. En otras oportunidades, como ocurrió en la temporada 2007-2008, la eficacia puede llegar apenas a niveles estimados de 40 a 60%. El surgimiento en 2009 del virus A(H1N1) de origen porcino ha causado que el dilema sea todavía mayor. No se ha demostrado que ninguna de las vacunas disponibles anteriormente confiera protección; por ende, es necesaria la producción de una vacuna específica para esta nueva cepa.

Cuando la desviación antigénica ocurre en forma inesperada, es posible que la eficacia de la vacuna en el siguiente año caiga a niveles inaceptables

Uno de los principales factores que contribuyen a este dilema se relaciona con las dificultades para la producción oportuna de una vacuna. Hasta fechas muy recientes, todas las vacunas disponibles tenían que prepararse en huevos embrionados de gallina, proceso engorroso que requería cuando menos 22 semanas de preparación. Ahora existen nuevos métodos donde las nuevas cepas, incluso virus aviarios H5N1, pueden identificarse con rapidez y producirse en masa en cultivos de células Vero en lugar de huevos, lo cual reduce el tiempo de producción hasta en 50%, con cantidades bastante superiores de vacunas.

Cambiar la producción de vacunas de los huevos de gallina a cultivos celulares puede mejorar en gran medida las respuestas tanto a las amenazas de epidemias como de pandemias

Tanto la amantidina como la rimantidina actúan bloqueando el canal iónico de la proteína viral M2, lo cual produce la interferencia con el papel clave de esta proteína en la denudación inicial del virus. Es posible que también se afecte el ensamblaje posterior del virión; por desgracia, la resistencia de los virus a ambos fármacos se puede desarrollar fácilmente *in vitro* o *in vivo*. Una sola sustitución de aminoácido en la porción transmembrana de la proteína M2 es todo lo que se requiere para que esto ocurra.

Bloquean la denudación y ensamblaje de los virus

Resistencia de una sola sustitución de aminoácido en la proteína M2

El zanamivir y el oseltamivir, aprobados para su uso en 1999, actúan bloqueando la glucoproteína neuraminidasa enzimáticamente activa que está presente en las superficies de los virus de influenza A y B, con lo cual se limita la emisión de virus de las células infectadas y la posterior propagación en el huésped. En la actualidad se ha demostrado resistencia viral para algunas cepas de influenza A (cuadro 9-4)

Los inhibidores de neuraminidasa son útiles para la influenza A y B

Los mutantes resistentes tienen baja frecuencia, pero esto podría cambiar en el futuro

VIRUS DE PARAINFLUENZA

Virología

Los virus de parainfluenza pertenecen al grupo de los paramixovirus. Existen cuatro serotipos de virus de parainfluenza: 1, 2, 3 y 4. Estos virus con envoltura contienen un genoma de RNA lineal, de cadena única, en sentido negativo. Como los virus de influenza, estos virus poseen una hemaglutinina y neuraminidasa. La estructura del paramixovirus se muestra en la **figura 9-4**. El genoma de RNA lineal, de cadena única y sentido negativo está enlazado a una nucleoproteína y la proteína matriz rodea al complejo nucleoproteico, que está empacado en una doble capa de lípido que contiene proteínas de unión (H y N en la misma espina) y una proteína de fusión (F). Su modo de contagio y patogénesis son similares a los de los virus de influenza. Difieren de éstos en que su síntesis de RNA ocurre en el citoplasma en lugar de en el núcleo. Todos los sucesos relacionados con la replicación del virus de parainfluenza ocurren en el citoplasma, como cualquier otro virus RNA en sentido negativo (véase el capítulo 6 para los detalles sobre la replicación de este tipo de virus). Los virus salen por gemación a través de las membranas plasmáticas. Además, la composición antigénica de los cuatro serotipos es relativamente estable y no

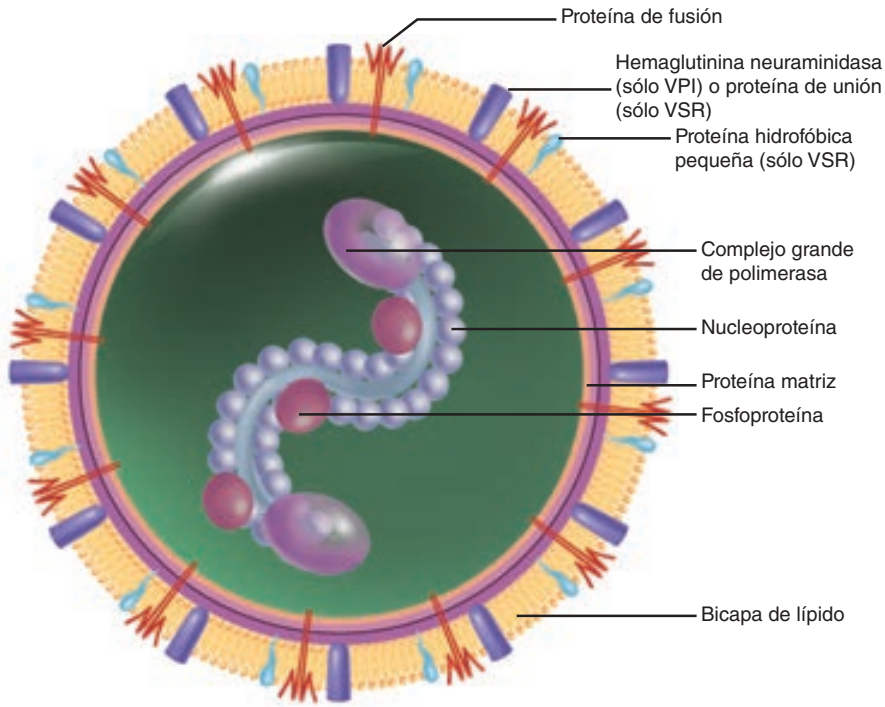


FIGURA 9-4. Diagrama de un paramixovirus VPI, virus de parainfluenza; VSR, virus sincitial respiratorio

ocurren cambios o desviaciones antigénicas importantes. Cada serotipo se considera por separado.

Los paramixovirus con envoltura tienen hemaglutinina y neuraminidasa en la misma espina

Los cuatro serotipos poseen antígenos estables

Enfermedad por parainfluenza

Los virus de parainfluenza son importantes debido a las graves enfermedades que pueden causar en lactantes y niños pequeños. Los virus de parainfluenza 1 y 3 son particularmente comunes en este sentido. En general se piensa que este grupo es responsable de 15 a 20% de todas las enfermedades respiratorias no bacterianas que requieren hospitalización en la lactancia e infancia temprana. La inmunidad a la reinfección es transitoria. Aunque en niños mayores y adultos pueden ocurrir infecciones repetidas, en general son más leves que las que se presentan en los primeros años de vida.

Se obtiene inmunidad transitoria

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El inicio de la enfermedad por virus de parainfluenza puede ser abrupto, como en el crup espasmódico, pero generalmente comienza como una leve infección de vías respiratorias superiores (IRS) con progreso variable a lo largo de 1 a 3 días, con compromiso de las vías respiratorias medias o inferiores. La duración de la enfermedad aguda puede variar de 4 a 21 días, pero en general dura de 7 a 10 días.

Parainfluenza 1

La parainfluenza 1 es la principal causa de crup agudo (laringotraqueítis) en lactantes y niños pequeños, pero también causa enfermedades leves como IRS, faringitis y traqueobronquitis en individuos de todas las edades. Los brotes de infección tienden a ocurrir durante los meses de otoño.

Se observan crup y traqueobronquitis

Parainfluenza 2

La parainfluenza 2 es de una importancia ligeramente menor que la parainfluenza 1 y 3. Se ha asociado con crup, principalmente en niños, con IRS leve y, en ocasiones, con enfermedad respiratoria inferior aguda. Como ocurre con la parainfluenza 1, los brotes suelen ocurrir en otoño.

El crup es la enfermedad principal

Parainfluenza 3

La parainfluenza 3 es la principal causa de enfermedades respiratorias graves de vías inferiores en lactantes y niños pequeños. A menudo causa bronquitis, neumonía y crup en niños menores a un año. En niños mayores y adultos puede causar IRS o traqueobronquitis. Las infecciones son comunes y pueden ocurrir en cualquier temporada del año; se estima que cerca de 50% de todos los niños han estado expuestos a este virus para la edad de un año.

Produce enfermedad respiratoria inferior grave en lactantes, incluyendo bronquitis, neumonía y crup

Parainfluenza 4

La parainfluenza 4 es la menos común del grupo. En general se asocia sólo con enfermedad respiratoria superior leve.

Sólo causa IRS

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El diagnóstico específico se basa en aislamiento del virus, en general en cultivos de células renales de mono, PCR o serología utilizando inhibición de hemaglutinación, inmunoensayo enzimático (IEE) o pruebas de neutralización en sueros pareados para detectar una elevación en títulos de anticuerpos. Las pruebas de inmunofluorescencia o inmunoenzimas también se pueden emplear para la rápida detección de antígenos en células del epitelio respiratorio. En la actualidad no existe un método de control o tratamiento específico para estas infecciones.

El diagnóstico de laboratorio se realiza por aislamiento o detección de antígeno

El crup y las IRS no tienen tratamiento

VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO

Virología

El virus sincitial respiratorio (VSR) está clasificado como un neumovirus dentro de la familia de los paramixovirus. Su nombre se deriva de su capacidad para producir fusión celular en cultivos de tejido (formación de sincitio). A diferencia de los virus de influenza y parainfluenza, no posee hemaglutinina o neuraminidasa. La estructura del virión es similar a la del virus de parainfluenza, excepto que las glucoproteínas de la envoltura se encuentran en una proteína de unión (G) y una proteína de fusión (F). El genoma de RNA es lineal (no segmentado), en sentido negativo y de cadena única, y codifica cuando menos 10 proteínas diferentes. Entre éstas se encuentran dos proteínas matriz (M) en la envoltura viral. Una forma el recubrimiento interno de la envoltura viral; la función de la otra es desconocida. El VSR, al igual que otros paramixovirus, se replica en el citoplasma.

El neumovirus causa formación de sincitio en cultivos celulares

Es un virus RNA envuelto con genoma lineal (no segmentado)

Los antígenos en las espinas de la superficie de la envoltura viral incluyen la glucoproteína G, que media la unión del virus con los receptores de la célula huésped, y la glucoproteína de fusión (F), que induce la fusión de la envoltura viral con la superficie de la célula huésped para facilitar su entrada. La glucoproteína F también es responsable de la fusión de las células infectadas en cultivos celulares, lo cual conduce a la apariencia de células gigantes multinucleadas (formación de sincitio). Los anticuerpos dirigidos contra la glucoproteína F son más eficientes que los anticuerpos contra la glucoproteína G en cuanto a neutralizar virus *in vitro*.

Dos glucoproteínas median la unión y la formación de sincitio

Se sabe de la existencia de cuando menos dos subgrupos de antígenos (A y B). Este dimorfismo se debe principalmente a diferencias en la glucoproteína G. La importancia epidemiológica y biológica de estas variantes todavía es incierta; sin embargo, los estudios epidemiológicos han sugerido que las infecciones del grupo A tienden a ser más graves. El VSR es el agente etiológico más importante en las enfermedades respiratorias en la lactancia y es la principal causa de bronquiolitis y neumonía en niños menores a un año.

El VSR es el virus respiratorio más importante entre los lactantes

Enfermedad por virus sincitial respiratorio

CÁPSULA CLÍNICA

El VSR infecta principalmente los bronquios, bronquíolos y alvéolos pulmonares. Las enfermedades, catalogadas desde el punto de vista clínico como crup, bronquitis, bronquiolitis o neumonía son extremadamente comunes en la lactancia. La fase aguda de tos, sibilancias y problemas respiratorios dura de 1 a 3 semanas. La gravedad del compromiso respiratorio y la elevada prevalencia durante los brotes explican el gran número de hospitalizaciones en unidades de pediatría cada año. Es frecuente que los ancianos o los pacientes inmunocomprometidos también sean susceptibles y que se vean gravemente afectados.

EPIDEMIOLOGÍA

Los brotes de infección por VSR en la comunidad ocurren en forma anual, comenzando en cualquier momento a finales del otoño hasta principios de la primavera. El brote común tiene una duración de 8 a 12 semanas y puede involucrar 50% de todas las familias con hijos pequeños. En el entorno familiar, parece ser que con frecuencia son los hermanos mayores los que introducen el virus dentro del hogar y las tasas de infección secundaria pueden ser de casi 50%. La duración común de la propagación del virus es de 5 a 7 días; sin embargo, el proceso de diseminación del virus en lactantes pequeños puede ser de 9 a 20 días o más.

Tiene una elevada tasa de ataque y lo contagian los hermanos mayores

La propagación del VSR en los hospitales también es un problema grave. El control es difícil, pero incluye la cuidadosa atención al lavado de manos entre contactos con pacientes, aislamiento y exclusión del personal y visitantes que tengan cualquier forma de enfermedad respiratoria. Las mascarillas no son eficaces para controlar el contagio intrahospitalario.

La infección intrahospitalaria se reduce con el lavado cuidadoso de las manos

PATOGÉNESIS

El VSR se contagia a las vías respiratorias superiores por medio del contacto con secreciones infecciosas. La infección parece confinarse principalmente al epitelio respiratorio, con un compromiso progresivo de las vías aéreas medias e inferiores. Es raro que ocurra viremia. El efecto directo del virus en las células epiteliales de las vías respiratorias es similar al que se describió antes para los virus de influenza, y las células T citotóxicas parecen tener una función similar en el control inicial de la infección aguda.

Está confinado al epitelio respiratorio

El aumento aparente en la gravedad del VSR, en particular en niños muy pequeños, todavía no se ha entendido por completo, pero

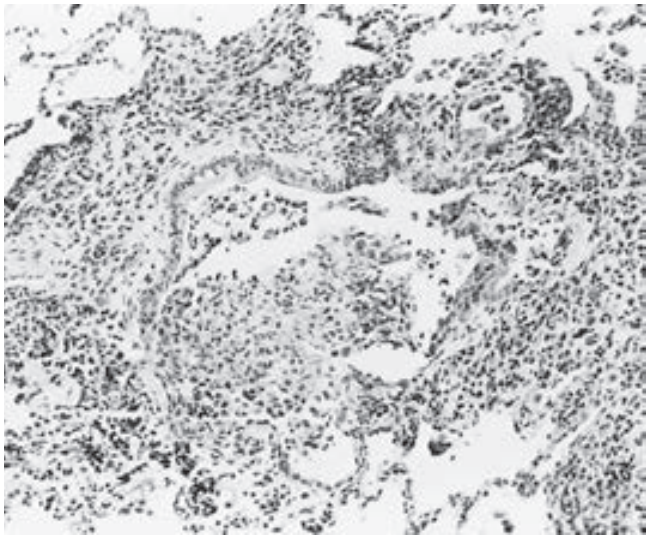


FIGURA 9-5. Fotomicrografía que ilustra la inflamación de los bronquíolos e intersticio circundante en una infección por virus sincitial respiratorio. (Aumento original × 100.)

quizá tenga un origen inmunológico. Los factores que, según se ha propuesto, tienen un papel en esto incluyen: (1) deficiencias cualitativas y cuantitativas en respuestas de anticuerpos humorales y secretorios ante proteínas específicas del virus; (2) formación de complejos antígeno-anticuerpo dentro de las vías respiratorias que producen activación del complemento, y (3) daño excesivo debido a citocinas inflamatorias. La evidencia experimental sugiere que los pacientes que responden a las infecciones por VSR con células CD4+ que son predominantemente T_H tipo 2 tienen una enfermedad más grave que aquellos que produjeron células T_H tipo 1. Se piensa que esto se debe a las citocinas inflamatorias producidas por las células T_H2, incluyendo interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13.

La enfermedad más intensa en los lactantes puede tener un origen inmunológico

Las citocinas estimuladas por T_H2 causan lesión

Los principales datos patológicos del VSR están en los bronquios, bronquíolos y alvéolos. Incluyen necrosis de las células epiteliales; infiltrados inflamatorios intersticiales de las células mononucleares, que a veces también comprometen a los alvéolos y los conductos alveolares; y taponamiento de vías aéreas más pequeñas con material que contiene moco, células necróticas y fibrina (**figura 9-5**). En ocasiones se observan células sincitiales multinucleadas con inclusiones intracitoplásmicas en el epitelio traqueobronquial afectado.

La necrosis y la inflamación taponan los pulmones y alvéolos

INMUNIDAD

La infección por VSR produce respuestas de anticuerpos humorales y secretores de IgG e IgA. Sin embargo, la inmunidad a la reinfección es exigua, como lo demuestran los pacientes que se han recuperado de un episodio primario agudo y que se han reinfectado con una enfermedad de intensidad similar en el mismo o en el siguiente año. La gravedad de la enfermedad parece disminuir a medida que aumenta la edad y que se presentan reinfecciones sucesivas.

La inmunidad a la reinfección es breve

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El periodo común de incubación del VSR es de 2 a 4 días, seguido del inicio de rinitis; la gravedad de la enfermedad progresa hasta un máximo en el curso de 1 a 3 días. En lactantes, este nivel máximo generalmente asume la forma de bronquiolitis y neumonitis, con tos, sibilancias y dificultades respiratorias. Los datos clínicos incluyen **hiperexpansión** pulmonar, **hipoxemia** (baja oxigenación de la sangre) e **hipercapnia** (retención de bióxido de carbono). En las radiografías de tórax es posible observar infiltrados intersticiales, a menudo con áreas de colapso pulmonar (**figura 9-6**). La fiebre es variable. La duración de la enfermedad aguda con frecuencia es de 10 a 14 días.

El VSR es el agente más importante de bronquiolitis y neumonía en lactantes menores a un año

La bronquiolitis y neumonitis del lactante tiene una duración de hasta dos semanas

La tasa de mortalidad entre lactantes infectados hospitalizados se estima en 0.5 a 1%; no obstante, ésta se eleva a 15% o más en niños que reciben quimioterapia contra el cáncer, lactantes con cardiopatía congénita y aquellos con inmunodeficiencia grave. Los lactantes con enfermedad pulmonar crónica también están en alto riesgo. Las causas de muerte incluyen insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca derecha (*cor pulmonale* o corazón pulmonar) y superinfección bacteriana. A veces ha ocurrido la muerte como

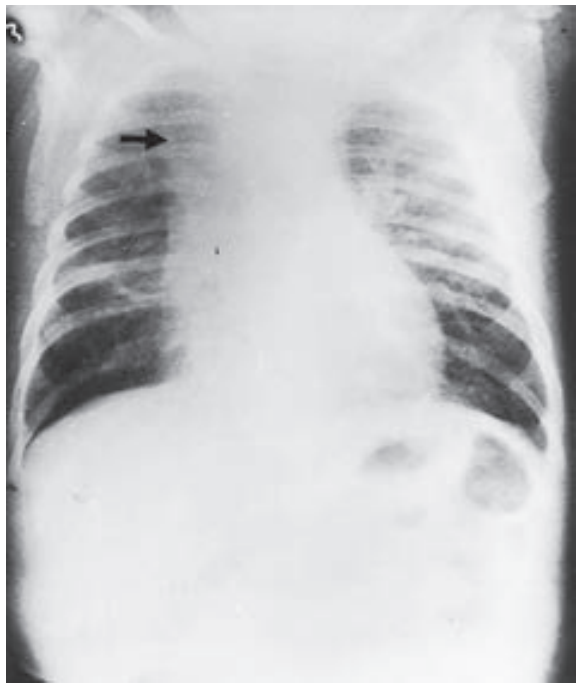


FIGURA 9-6. Radiografía de tórax de un lactante con un caso grave de neumonía y bronquiolitis por virus sincitial respiratorio. Están presentes los infiltrados intersticiales bilaterales, hiperexpansión de los pulmones y atelectasia lobar superior derecha (*flecha*).

resultado de procedimientos innecesarios en pacientes en los que no se ha considerado la presencia de infección por VSR. La broncoscopia, biopsia pulmonar o tratamientos demasiado enérgicos con corticosteroides y broncodilatadores para una supuesta asma representan un peligro para estos pacientes.

La mortalidad es más elevada cuando existe una enfermedad subyacente

Los lactantes mayores, niños y adultos se infectan también con facilidad. Las enfermedades clínicas en estos grupos son en general más leves e incluyen crup, traqueobronquitis e IRS; sin embargo, los ancianos pueden experimentar grave morbilidad. El VSR también causa brotes agudos de bronquitis crónica y activa episodios agudos de sibilancia en niños asmáticos.

Los niños y adultos presentan una enfermedad más leve

Puede provocar sibilancias en individuos con asma

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico rápido de infección por VSR puede realizarse mediante análisis de inmunofluorescencia o inmunoenzimas del antígeno viral o por PCR. El virus también se puede aislar de las vías respiratorias por medio de inoculación oportuna de especímenes en cultivos celulares. Los efectos citopáticos sincitiales se desarrollan en el curso de 2 a 7 días. También se puede emplear diagnóstico serológico, pero éste requiere suero tomado en estado agudo y convaleciente y es menos sensible que los métodos de detección de antígeno, PCR o cultivos.

El aislamiento del virus, PCR, inmunofluorescencia o inmunoensayo detectan VSR

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento para el VSR se dirige principalmente a la fisiopatología subyacente e incluye oxigenación adecuada, apoyo respiratorio cuando sea necesario y observación estrecha para las complicaciones como la superinfección bacteriana e insuficiencia cardiaca derecha. Algunos estudios sugieren que el tratamiento con ribavirina en aerosol puede ser eficaz en circunstancias específicas.

Está indicado el tratamiento de sostén

No existe ninguna vacuna disponible en la actualidad para el VSR. Las vacunas con virus vivos atenuados y el uso de inmunoglobulina que contiene altos títulos de anticuerpos contra el VSR se encuentran bajo investigación activa; se ha utilizado un anticuerpo monoclonal con titulación elevada contra la proteína F como profilaxis en niños en situación de alto riesgo (nacidos en forma prematura o con enfermedad pulmonar crónica). Este método requiere inyecciones mensuales durante la temporada de VSR (en general, cinco meses) y es sumamente costoso.

El anticuerpo monoclonal y la inmunoglobulina se utilizan como profilaxis

METANEUMOVIRUS HUMANO

En los estudios realizados desde el descubrimiento del metaneumovirus humano (MNVh) en 2001, se ha encontrado que es una causa importante de enfermedad respiratoria aguda en lactantes y niños pequeños. Está en segundo lugar después del VSR como causa de bronquiolitis durante las temporadas de invierno y primavera, y produce enfermedades comparables, en cuanto a gravedad y síntomas, con las provocadas por el VSR. Al igual que este último, el MNVh es un virus pulmonar. Se conoce la existencia de dos genotipos, pero no se sabe si cada uno de ellos produce una enfermedad más intensa o inmunidad protectora. El virus es un tanto difícil de aislar en cultivos celulares. Los métodos diagnósticos que se eligen comúnmente son la amplificación genómica (PCR) o la detección del antígeno por inmunofluorescencia.

Está en segundo sitio después del VSR como causa de bronquiolitis

Al igual que el VSR, el MNVh es un virus pulmonar

Tiene comportamientos clínicos y epidemiológicos similares a los del VSR

ADENOVIRUS

Virología

De los casi 100 serotipos diferentes de adenovirus, se sabe que 51 afectan a los seres humanos y se clasifican en uno de seis subgrupos (A-F) con base en propiedades biológicas múltiples. (En los textos básicos de virología se pueden encontrar más detalles acerca de los subgrupos, por lo que no se discutirán aquí.) Son virus desnudos y con forma de icosaedro que poseen DNA de doble cadena. La replicación y ensamblaje ocurren en el núcleo y los viriones se propagan por destrucción celular (véase el capítulo 6 para la replicación de los virus DNA). Todos los adenovirus comparten un antígeno común, específico de grupo, de fijación del complemento que se asocia con el componente hexón de la cápside viral. Los adenovirus se caracterizan por su presencia generalizada y su persistencia en los tejidos del huésped durante periodos que abarcan de unos cuantos días a varios años. Su capacidad para provocar infección sin enfermedad se ilustra por la frecuente obtención de virus de las amígdalas o adenoides extirpadas de niños sanos (el nombre del grupo se derivó de su descubrimiento en 1953 como microorganismo latente en muchas muestras de tejido adenoide) y por la diseminación intermitente y prolongada de virus provenientes de la faringe y vías intestinales después de la infección inicial.

Son múltiples serotipos de virus desnudos, con DNA de doble cadena

Tiene el potencial de una infección prolongada sin presencia de enfermedad

EPIDEMIOLOGÍA

Los tipos 1, 2 y 3 de adenovirus son sumamente endémicos; el tipo 5 es el siguiente más común. La mayoría de las infecciones primarias con estos virus ocurren en los primeros años de vida y se contagia por la ruta respiratoria o fecal-oral. En general, sólo cerca de 45% de las infecciones por adenovirus producen una enfermedad. Su contribución más importante a la enfermedad aguda ocurre en niños, en particular aquellos menores de dos años (aproximadamente 10% de las enfermedades febriles agudas). Los adenovirus son también la principal causa de enfermedad respiratoria aguda en reclutas del ejército, en general como producto de los tipos 4 (prevalencia mayor a 90%), 14, 7, 3 y 21.

La enfermedad en niños y reclutas del ejército se contagia por la ruta respiratoria o fecal-oral

Las infecciones causadas por los serotipos 1, 2 y 5 son más comunes en general durante los primeros años de vida. Todos los serotipos pueden ocurrir durante cualquier temporada del año, pero se les encuentra con más frecuencia durante finales del invierno o principio de la primavera. El origen de los brotes agudos de enfermedad causada por los serotipos 3 y 7 se ha localizado en albercas sin cloración adecuada. La conjuntivitis es la enfermedad que se asocia de manera más común con estos episodios. El inicio de otros brotes de conjuntivitis puede localizarse en consultorios médicos donde el contagio parece deberse a medicamentos oftálmicos o equipo diagnóstico contaminados.

Durante los brotes ocurren conjuntivitis asociadas con albercas y medicamentos

PATOGÉNESIS

En general, los adenovirus ingresan al huésped por inhalación de núcleos goticulares o por vía oral. También puede ocurrir inoculación directa en la mucosa nasal o conjuntival por medio de las manos, toallas contaminadas o medicamentos oftálmicos. El virus se replica en las células epiteliales, produciendo necrosis celular e inflamación. A veces ocurre viremia, lo cual puede dar por resultado la propagación a sitios distantes, como riñones, vejiga, hígado, tejido linfoide (incluyendo nódulos mesentéricos) y, en ocasiones, al sistema nervioso central. En la fase aguda de la infección, los sitios distantes también pueden mostrar inflamación; por ejemplo, a veces durante una infección grave se observa dolor abdominal, que se piensa es resultado de linfadenitis mesentérica causada por el virus.

La infección se transmite por gotas, vía oral o inoculación directa

A la replicación en las células epiteliales quizá le siga la propagación virémica e infección en sitios remotos

Después de la fase aguda de la enfermedad, los virus pueden permanecer en los tejidos, en particular en estructuras linfoides como amígdalas, adenoides y placas de Peyer en el intestino y pueden reactivarse y esparcirse sin producir enfermedad durante los 6 a 18 meses posteriores. Esta reactivación aumenta por sucesos estresantes (reactivación por estrés), como la infección causada por otros agentes. Se ha mostrado la posibilidad de integración del DNA adenoviral en el genoma celular del huésped; este estado latente puede persistir durante años en el tejido de las amígdalas y en los linfocitos en sangre periférica.

La integración del DNA adenoviral produce latencia

Al igual que los otros virus descritos antes, los adenovirus tienen una patología primaria que implica la necrosis de células epiteliales con una respuesta inflamatoria con predominio mononuclear. En algunos casos, pueden observarse inclusiones intranucleares difusas en las células infectadas (**figura 9-7**). Una característica patogénica con posibilidades de ser importante en cuanto al virión es la presencia de pentonas, que se localizan en cada uno de los 12 vértices del icosaedro. Se piensa que estas prolongaciones semejantes a fibras con estructuras terminales en forma de botón se enlazan con un receptor celular que es similar o idéntico al de los virus Coxsackie del grupo B. Las pentonas también parecen ser responsables de los efectos tóxicos en las células, los cuales se manifiestan como aglutinación y separación *in vitro*.

Las pentonas son tóxicas para las células

Además los adenovirus han desarrollado otras estrategias novedosas para sobrevivir en el huésped que, sin embargo, causan efectos

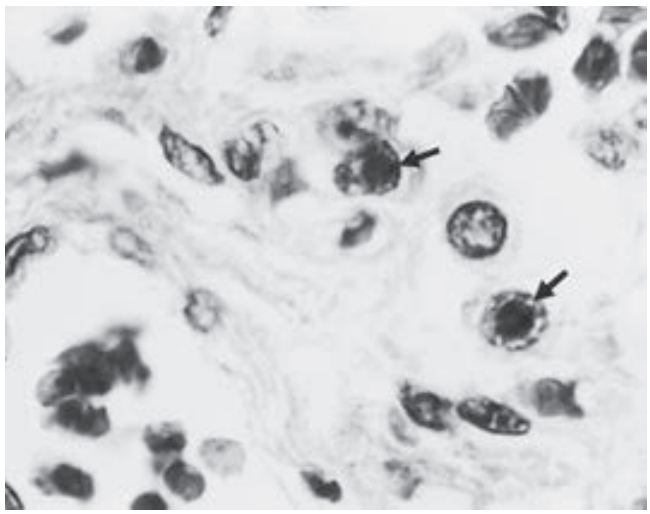


FIGURA 9-7. Tejido pulmonar de un caso fatal de neumonía por adenovirus tipo 7. Están presentes las inclusiones intranucleares grandes y difusas en las células del epitelio alveolar (*flechas*) que a veces se observan en las infecciones por adenovirus. (Aumento original × 100.)

perjudiciales. Incluyen la codificación de una proteína en su región genómica E3 temprana que enlaza los antígenos del MHC clase I en el retículo endoplásmico, lo cual restringe su expresión sobre la superficie de las células infectadas e interfiere con el reconocimiento y destrucción por parte de las células T citotóxicas. Esta capacidad para evadir la vigilancia inmunológica puede ser vital para el establecimiento de la latencia. Otra proteína temprana (E1A) se ha asociado con aumento en la susceptibilidad de las células epiteliales a la destrucción por parte del factor de necrosis tumoral y otras citocinas. Se han descrito otras proteínas que tienen una variedad de efectos en las funciones de las células y en su susceptibilidad a la citólisis. Una de ellas, llamada **proteína citolítica adenoviral** (*adenovirus death protein*), se considera importante para la lisis eficiente de las células infectadas y la liberación de viriones recién formados.

Las proteínas restringen a las células T citotóxicas y aumentan la susceptibilidad a las citocinas

INMUNIDAD

La inmunidad a los adenovirus después de la infección es específica del serotipo y en general es muy duradera. Además de la inmunidad tipoespecífica, anticuerpos de fijación del complemento específicos del grupo aparecen en respuesta a la infección. Estos anticuerpos son indicadores útiles de infección, pero no especifican al serotipo causante.

La inmunidad es tipoespecífica

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

En el **cuadro 9-5** se resume la diversidad de síndromes importantes y serotipos asociados comúnmente con los adenovirus. Los síndromes respiratorios agudos varían tanto en manifestaciones clínicas como en gravedad. Los síntomas incluyen fiebre, rinitis, faringitis,

CUADRO 9-5 Síndromes clínicos asociados con infección por adenovirus

SÍNDROME	SEROTIPOS COMUNES[a]
Enfermedad febril de la infancia; fiebre faringoconjuntival	1, 2, **3,** 5, 7, **7a**
Neumonía y otras enfermedades respiratorias agudas	1, 2, **3,** 5, 7, **7a**, **7b, 14** (4 en reclutas del ejército)
Enfermedad similar a tos ferina	1, 2, **3,** 5, **19**, 21
Conjuntivitis	2, 5, 7, 8, **19**, 21
Queratoconjuntivitis	**3,** 8, 9, **19**
Cistitis hemorrágica aguda	11
Gastroenteritis aguda	40, 41

[a] Los serotipos en **negritas** suelen asociarse con brotes.

tos y conjuntivitis. Los adenovirus también son causas comunes de faringitis exudativa no estreptocócica, en particular en niños menores de tres años. Las conjuntivitis y queratoconjuntivitis agudas y ocasionalmente crónicas se han asociado con diversos serotipos. También pueden presentarse enfermedades más graves, como laringitis, crup, bronquiolitis y neumonía. Un síndrome de faringitis y conjuntivitis (fiebre faringoconjuntival) se asocia de manera clásica con la infección por adenovirus. Estos virus también pueden causar cistitis hemorrágica aguda, en la que la hematuria y la disuria son síntomas prominentes. Algunos serotipos son causas importantes de gastroenteritis (véase capítulo 15).

Los síndromes respiratorios superiores múltiples, la conjuntivitis y la faringitis son comunes

La enfermedad más grave incluye cistitis hemorrágica

DIAGNÓSTICO

Muchos serotipos de adenovirus, aparte de aquellos asociados con gastroenteritis aguda, pueden aislarse con facilidad en cultivos de células heteroploides. Hay pocas dificultades en relacionar el virus detectado con la enfermedad en cuestión cuando el aislado se ha obtenido de otro sitio aparte de las vías respiratorias superiores o del tracto gastrointestinal (p. ej., biopsia pulmonar, frotis conjuntival, orina). Sin embargo, debido a la conocida tendencia a la diseminación asintomática intermitente en el área bucofaríngea y a través de las heces, los aislados de estos sitios deben interpretarse con más cautela. Es posible que se requieran pruebas serológicas con suero obtenido durante las etapas de enfermedad aguda y convalecencia para confirmar la relación entre el virus y la enfermedad.

El aislamiento viral del área bucofaríngea y heces quizá no implique enfermedad

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Algunos datos *in vitro* e *in vivo*, combinados con observaciones clínicas en pacientes con graves infecciones diseminadas, sugieren que el cidofovir podría ser eficaz para la infección por adenovirus. El ejército ha utilizado con sus reclutas una vacuna con virus vivos de los serotipos 4 y 7, contenidos en cápsulas con capa entérica administradas por vía oral. Los virus se liberan en el intestino delgado, donde producen una infección asintomática y no transmisible. Esta vacuna ha resultado eficaz, pero no está disponible ni se recomienda para uso en civiles.

El cidofovir se emplea en infecciones graves por adenovirus

El ejército utiliza vacunas con virus vivos

RINOVIRUS

El grupo de los rinovirus incluye cuando menos 115 serotipos aceptados y más que aún no se clasifican, todos los cuales son miembros de la familia de picornavirus. Son partículas virales pequeñas (20 a 30 nm), con cápside desnuda, que contienen genomas de RNA de cadena única y sentido positivo. Se les distingue de otros picornavirus, a saber, los enterovirus, por su labilidad al ácido y una temperatura óptima de 33 °C para replicación *in vitro*. Esta temperatura se aproxima a la que existe en el área nasofaríngea de los huéspedes humanos y puede ser un factor en la localización de los datos patológicos en ese sitio. Los rinovirus se aíslan de manera más consistente en cultivos de fibroblastos diploides humanos. El receptor de la mayoría de los rinovirus (y de algunos virus Coxsackie) es la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) glucoproteína, que es miembro de la familia de supergenes de inmunoglobulina. ICAM-1 es más conocida por su papel en la adhesión de las células inmunológicas; su ligando es el antígeno 1 asociado con la función linfocitaria.

Son virus RNA pequeños y desnudos que incluyen múltiples serotipos

La temperatura óptima de crecimiento es de 33 °C

El virus se enlaza con la molécula de adhesión intercelular ICAM

Los rinovirus son los que se conocen como virus del resfriado común. Representan una de las principales causas de síndromes de IRS en todos los grupos etarios, en especial niños mayores y adultos. La enfermedad de las vías respiratorias inferiores causada por rinovirus es poco común. El periodo usual de incubación es de 2 a 3 días y los síntomas agudos duran en general de 3 a 7 días. Es interesante señalar que el daño en las células de la mucosa es mínimo durante la enfermedad. Los datos sugieren que la activación y un incremento en las cininas, en particular la bradicinina, pueden tener una función importante en la patogénesis del aumento en secreciones, vasodilatación e irritación de la faringe. Las infecciones por rinovirus pueden ocurrir en cualquier época del año. Los máximos epidémicos tienden a ocurrir desde principio de los meses de otoño y primavera.

Los virus del resfriado común causan IRS leves

Producen un daño celular mínimo

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En la actualidad, no existe un tratamiento específico ni métodos de prevención con vacunas. Los prospectos para el desarrollo de una

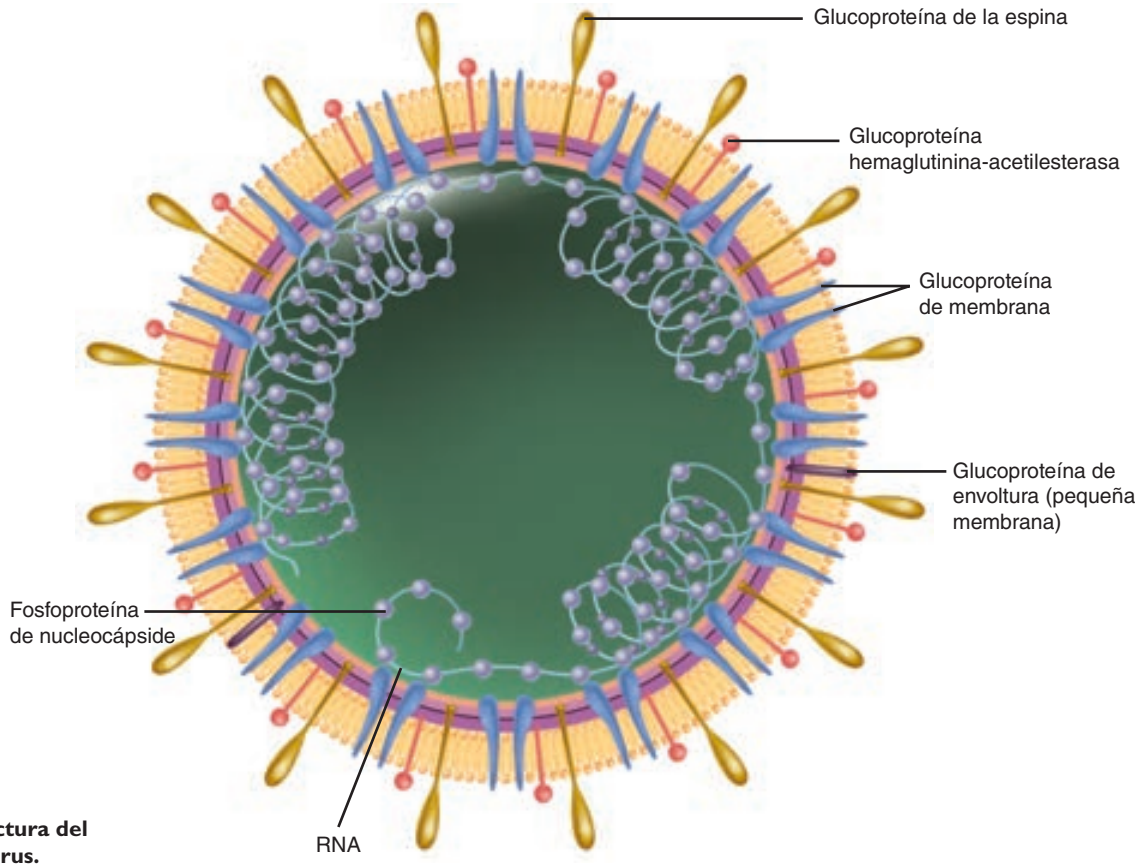


FIGURA 9-8. Estructura del virión del coronavirus.

vacuna apropiada parecen lejanos. La multiplicidad de serotipos y su tendencia a ser tipo-específicos en la producción de anticuerpos parecen demandar el desarrollo de una vacuna multivalente, lo cual sería sumamente difícil de lograr. Sin embargo, los estudios recientes han sugerido que un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor del virus o el uso de un receptor soluble recombinante (ICAM-1) podría bloquear la unión de los rinovirus. Falta por verse si estas observaciones pueden traducirse en aplicaciones eficaces para prevención o tratamiento. En este momento, la actitud hacia estos virus se puede resumir mejor con las palabras de Sir Christopher Andrewes, quien sugirió que deberíamos aceptar estas infecciones como "uno de los emocionantes riesgos de ser mortales".

Los múltiples serotipos dificultan encontrar una vacuna

Los fármacos bloquean la unión con ICAM

CORONAVIRUS

Los coronavirus contienen un genoma RNA de cadena única y sentido positivo, que están rodeados por una envoltura que incluye una bicapa de lípido derivada del retículo endoplásmico rugoso intracelular y de las membranas de Golgi de las células infectadas. Las espinas en forma de pétalo o maza (peplómeros), que miden aproximadamente 13 nm y que salen desde la superficie de la envoltura, les dan la apariencia de una corona de espinas o corona solar. Los peplómeros representan un papel importante para inducir respuestas celulares inmunitarias y de neutralización. La estructura de los coronavirus se muestra en la **figura 9-8**. En general, los coronavirus se reproducen en el citoplasma como otros virus RNA en sentido positivo, pero adquieren su envoltura del retículo endoplásmico o aparato de Golgi. Al igual que los rinovirus, los coronavirus son considerados como una de las principales causas del resfriado común. Con base en estudios serológicos, se estima que pueden causar de 5 a 10% de los resfriados comunes en adultos y una proporción similar de enfermedades de vías respiratorias inferiores en niños.

Son virus RNA con envoltura

Provocan una enfermedad similar a la que causan los rinovirus

Se desconoce el número de serotipos. Dos cepas (229E y OC43) se han estudiado hasta cierto grado; es claro que pueden causar brotes similares a los de los rinovirus y que puede ocurrir reinfección con el mismo serotipo. Los receptores celulares de estas cepas son una metaloproteasa de la superficie celular y un receptor de ácido siálico similar al que enlaza el virus de influenza C. Recientemente se han descrito también otras dos cepas; NL63, una especie similar denominada NH, y HKU1. Todas producen síndromes parecidos que abarcan infecciones respiratorias superiores e inferiores.

Los receptores de metaloproteasa y ácido siálico enlazan algunas cepas

A finales de 2002, una enfermedad denominada síndrome respiratorio agudo y grave (SARS) apareció en China, se propagó por toda Asia y en la actualidad se encuentra en todo el mundo. La etiología se ha identificado como otro coronavirus que no había sido descrito antes y que tiene una virulencia inusualmente alta en los humanos. Se ha secuenciado el genoma del coronavirus causante

del SARS y se ha visto que tiene la capacidad para mutar como otros virus RNA. La vía de transmisión es similar a la de otros virus del resfriado común, por medio del contacto directo con gotas infecciosas en ojos, nariz y boca. El riesgo de transmisión de la enfermedad a una persona es mayor aproximadamente en el décimo día del curso, cuando se desecha la máxima cantidad de virus de las vías respiratorias. La población de mayor edad tiene un riesgo más alto en comparación con personas jóvenes y niños.

El SARS es provocado por un coronavirus nuevo

El riesgo de transmisión de una persona infectada a una sana es mayor alrededor del décimo día

BOCAVIRUS

El bocavirus humano se descubrió por primera vez en 2005 al utilizar métodos de detección molecular. Es un parvovirus novedoso con secuencias similares a las de los parvovirus bovinos y caninos. A diferencia de otro parvovirus humano, el B19 (véase capítulo 10), se ha asociado principalmente con causas de sibilancias y otras enfermedades respiratorias en niños. El diagnóstico requiere métodos PCR. Se están realizando estudios adicionales para determinar su comportamiento epidemiológico y su contribución relativa a la morbilidad respiratoria.

REOVIRUS

Los reovirus (virus respiratorios entéricos huérfanos) son viriones desnudos que contienen genomas RNA segmentados, de doble cadena, que se replican y ensamblan en el citoplasma de las células infectadas. Son virus generalizados y se han encontrado en humanos, simios, roedores, ganado y una diversidad de otros huéspedes. Se les ha estudiado con gran detalle como modelos experimentales y han revelado gran parte del conocimiento básico sobre genética y patogénesis viral al nivel molecular. Se conocen tres serotipos que provocan infección en seres humanos; no obstante, su papel e importancia en las enfermedades humanas siguen siendo inciertos. Los reovirus que producen enfermedades arbovirales se analizan en el capítulo 16.

Su asociación con la enfermedad en humanos es incierta

ESTUDIO DE CASO

UN LACTANTE CON PROBLEMAS RESPIRATORIOS

Este varón de nueve meses de edad nació de manera prematura y requirió tratamiento en la unidad de terapia intensiva neonatal durante su primer mes de vida. Al ser dado de alta, permaneció en buenas condiciones hasta hace tres días, cuando los síntomas de resfriado común progresaron a tos, respiración rápida y entrecortada, letargo y negativa a comer.

Al realizar la exploración, su temperatura era de 38.5 °C, frecuencia respiratoria de 60/min y pulso 140/min. La auscultación del pecho reveló crepitaciones y sibilancias ocasionales.

Los datos anormales de laboratorio incluyeron hipoxemia e hipercarbia. Una radiografía de tórax mostró hiperinflación, infiltrados intersticiales perihiliares y atelectasia lobar superior derecha.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de estos virus tiene menor probabilidad de causar la enfermedad en este bebé?

A. Influenza A
B. Parainfluenza 3
C. Influenza C
D. Virus sincitial respiratorio
E. Adenovirus

■ El mecanismo de "desviación antigénica" en los virus de influenza incluye todos los siguientes, *excepto* uno:

A. Puede involucrar antígenos H o N
B. Mutaciones causadas por RNA polimerasa viral
C. Puede predominar bajo presiones inmunitarias selectivas en la población hospedadora
D. Reordenamiento entre reservorios humanos y animales o aviarios
E. Puede implicar genes que codifican proteínas estructurales y no estructurales

■ ¿Cuál de los siguientes fármacos puede utilizarse para prevenir la neumonía por VSR?

A. Amantidina
B. Vacuna para la proteína F
C. Oseltamivir
D. Zanamivir
E. Anticuerpo monoclonal

RESPUESTAS

1(C), **2**(D), **3**(E)

CAPÍTULO 10

Virus de las paperas, sarampión, rubéola y otros exantemas de la infancia

Temían que esa ampolla
fuera una rubéola,
o que ese fiebrón
fuese un sarampión

—A.A. Milne, *Now We Are Six*

Los principales virus que se describen en el presente capítulo son los de las paperas, el sarampión, la rubéola y el parvovirus humano B19, que no tienen relación genética alguna pero que comparten diversas características epidemiológicas comunes, incluyendo: (1) distribución a nivel mundial, con una elevada incidencia de infección en individuos no inmunes; (2) a los humanos como único reservorio de infección, y (3) propagación persona a persona principalmente por vía respiratoria (gotas en aerosol).

La otra enfermedad que se discute en este capítulo, la roséola infantil, es un padecimiento común durante los primeros años de vida. Las características principales de estos virus se resumen en el **cuadro 10-1**.

PAPERAS

Virología

El virus de las paperas es un paramixovirus y sólo se conoce un tipo antigénico principal. Al igual que los demás miembros de su género, contiene un genoma RNA negativo de cadena única y la nucleocápside se encuentra rodeada de una envoltura bicapa de lípidos. Hay dos glucoproteínas sobre la superficie de la envoltura; una media la actividad de hemaglutinación y neuraminidasa (HN) y la otra es responsable de la fusión de membrana lipídica (F) con la célula hospedadora (huésped). Como en el caso de otros paramixovirus, el virus de las paperas inicia la infección al unir la espina HN con el ácido siálico de la superficie celular, y la proteína F promueve la fusión con la membrana plasmática. Se replica dentro del citoplasma por medio de su propia RNA polimerasa RNA-dependiente, y los virus progenie se liberan por gemación a partir de las membranas celulares. Los detalles acerca de la estructura y replicación de los paramixovirus se describen en el capítulo 9.

Virus RNA envuelto de cadena única con actividad de hemaglutinación y neuraminidasa

Infección por paperas

CÁPSULA CLÍNICA

Antes de que se desarrollara una vacuna efectiva en contra de las paperas, este padecimiento era una enfermedad infantil común y altamente contagiosa que a menudo se expresaba en la forma de una parotiditis. También es capaz de ocasionar meningitis aséptica, encefalitis y (en los adultos) orquitis aguda. En años recientes, ha habido un resurgimiento de brotes en EUA y en otras partes del mundo, lo que subraya la necesidad continua de asegurarse esfuerzos adecuados de vigilancia e inmunización.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha observado que la infección por paperas ocurre de manera más frecuente en el grupo entre los 5 y los 15 años de edad. Rara vez se ve la infección en el primer año de vida. Aunque cerca de 85% de los contactos susceptibles en el hogar adquieren la infección, cerca de

CUADRO 10-1 Comparación entre las paperas y otros exantemas principales

CARACTERÍSTICAS	PAPERAS	SARAMPIÓN	RUBÉOLA	PARVOVIRUS B19	ROSÉOLA
Tipo viral	Paramixovirus, envuelto, RNA de cadena sencilla	Paramixovirus (Morbillivirus), envuelto, RNA de cadena sencilla	Togavirus (Rubivirus), envuelto, RNA de cadena sencilla	Parvovirus, con cápside desnuda, DNA de cadena única	Herpesvirus humano 6 o 7, envuelto, DNA de cadena doble
Transmisión	Respiratoria	Respiratoria	Respiratoria	Respiratoria	Secreciones orales
Periodo de incubación (días)	12-29	7-18	14-21	4-12	Desconocido
Síntomas	Fiebre, parotiditis	Fiebre, tos, conjuntivitis, manchas de Koplik	Fiebre (febrícula), síntomas respiratorios superiores	Fiebre moderada, malestar, mialgia, comezón	Fiebre elevada, ocasional erupción repentina tardía
Erupción característica	Ninguna	Generalizada, maculopapular	Tenue, macular	Macular, reticular, a menudo tenue	Transitoria, tenue, macular
Duración de la enfermedad	7-10 días	3-5 días	1-3 días	1-2 semanas	3-5 días
Gravedad, complicaciones o ambas	Meningitis, encefalitis, pancreatitis, orquitis, ooforitis	Sobreinfección bacteriana, encefalitis, queratitis, reactivación de tuberculosis, panencefalitis esclerosante subaguda (rara)	Artritis abierta Infección congénita	Crisis aplásica (en enfermedades hemolíticas crónicas[a]), artritis, artralgias	
Infección fetal	No[a]	No[a]	Sí –defectos múltiples	Sí–mortinatalidad, hidropesía fetal	No[a]
Vacuna	Vivos, atenuados	Vivos, atenuados	Vivos, atenuados	No	No

[a] En raras ocasiones puede presentarse infección fetal, pero sin consecuencias evidentes.

30 a 40% de dichos contactos no desarrollan el padecimiento clínico. La enfermedad es transmisible desde cerca de siete días antes hasta nueve días después del inicio de la enfermedad; sin embargo, se ha recuperado el virus en orina hasta 14 días posteriores al inicio. La máxima incidencia de infección suele ser durante los últimos días del invierno y primeros días de la primavera, pero se puede presentar durante cualquier época del año.

La alta infectividad se encuentra presente antes y después del inicio de la enfermedad

PATOGÉNESIS

Después de su ingreso inicial en el tracto respiratorio, el virus se replica de manera local en el epitelio del tracto respiratorio y en los ganglios linfáticos locales. La replicación se sigue de la diseminación virémica a los tejidos blanco como son las glándulas salivales y el sistema nervioso central (SNC). También es posible que antes del desarrollo de las respuestas inmunitarias se presente una segunda fase de viremia procedente de la replicación viral en los tejidos blanco (p. ej., afectación parótida inicial con diseminación posterior a otros órganos). La viruria es común, quizás a causa de la propagación directa desde la sangre a la orina, en adición a la replicación viral activa en los riñones. La respuesta de los tejidos es de necrosis celular e inflamación, con una infiltración celular predominantemente mononuclear. En las glándulas salivales, dentro de los conductos dilatados, es posible observar inflamación y descamación de células necróticas del revestimiento epitelial que se acompaña de inflamación intersticial y edema.

La replicación local se sigue de una fase virémica

La viruria es común

INMUNIDAD

Como en la mayoría de las infecciones virales, la respuesta inicial de los anticuerpos en las paperas se hace de manera predominante con IgM, que en forma gradual se ve reemplazada a lo largo de semanas con un anticuerpo IgG específico. Este último persiste a lo largo de la vida, pero a menudo sólo se puede detectar mediante análisis específicos de neutralización. La inmunidad se asocia con la presencia de anticuerpos neutralizantes. El papel de la respuesta inmunitaria celular aún no queda claro, pero es posible que contribuya tanto a la patogénesis de la enfermedad aguda como a la recuperación de la infección. Después de la infección primaria, la inmunidad a la reinfección es virtualmente permanente.

Los anticuerpos neutralizantes ofrecen protección

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Después de un periodo de incubación de entre 12 y 29 días (un promedio de 16 a 18 días), el caso típico de paperas se caracteriza por fiebre e inflamación con sensibilidad de las glándulas salivales, en especial las glándulas parótidas (**figura 10-1**). La inflamación puede ser unilateral o bilateral y persiste de 7 a 10 días. Pueden presentarse diversas complicaciones, por lo general entre la primera y tercera semanas del inicio de la enfermedad. Todas parecen ser resultado de la propagación del virus a otros sitios y ejemplifican el extenso tropismo hístico de las paperas.

El periodo de incubación es de 12 a 29 días
La parotiditis es unilateral o bilateral

Las complicaciones, que pueden suceder sin la presencia de parotiditis, incluyen infecciones de lo siguiente:

1. **Meninges:** cerca de 10% de todos los pacientes infectados desarrollan meningitis. Normalmente es leve, pero se puede confundir con una meningitis bacteriana. En cerca de un tercio de estos casos, hay ausencia de evidencia asociada o precedente de parotiditis.
2. **Cerebro:** en ocasiones, se presenta una encefalitis grave.
3. **Médula espinal y nervios periféricos:** la presencia de mielitis transversa y polineuritis es inusual.
4. **Páncreas:** se sugiere una pancreatitis por la presencia de dolor abdominal y vómitos.
5. **Testículos:** se calcula que se presenta orquitis en 10 a 20% de los varones infectados. Aunque la esterilidad subsiguiente es una preocupación, este desenlace es poco común en apariencia.
6. **Ovarios:** la ooforitis es una inflamación inusual de las glándulas ováricas que suele ser benigna.

Otras complicaciones infrecuentes y transitorias incluyen miocarditis, nefritis, artritis, tiroiditis, púrpura trombocitopénica, mastitis y neumonía. La mayoría de las complicaciones se resuelve sin dejar secuelas en un periodo no mayor a dos a tres semanas. Sin embargo, se han documentado efectos permanentes ocasionales, en especial en el caso de infecciones graves del SNC, donde es posible que se presenten una pérdida auditiva neurosensorial y otras alteraciones.

DIAGNÓSTICO

El virus de las paperas puede aislarse fácilmente al inicio de la enfermedad a través de la saliva, exudado faríngeo y en otros sitios afectados, como el líquido cefalorraquídeo (LCR). La orina es otra fuente excelente para aislar al virus. Éste se desarrolla plenamente en cultivos celulares primarios en monocapa derivados de riñón de mono y produce células gigantes sincitiales y hemaglutinina viral. Se puede realizar un diagnóstico rápido a través de la detección directa del antígeno viral en las células faríngeas o en el sedimento urinario y por medio de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
Cultivos celulares de saliva, garganta, LCR y orina; PCR

Las pruebas serológicas habituales son el inmunoensayo enzimático (IEE) o el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y la inmunofluorescencia indirecta para detectar respuestas de anticuerpos IgM e IgG-específicas. Existen otras pruebas serológicas disponibles, tales como fijación del complemento, inhibición de la hemaglutinación y neutralización. De éstas, la prueba de neutralización es la más sensible para detectar la inmunidad a la infección.
Antígeno viral detectado por inmunofluorescencia e IEE
La serología por IEE detecta IgM e IgG

PREVENCIÓN

No existe terapia específica disponible para las paperas. Ha habido una vacuna de virus vivos atenuados que es segura y enormemente efectiva desde 1967. A causa de su utilización rutinaria, las infecciones en EUA eran extremadamente inusuales antes de 2005; sin embargo, a finales de 2005 y a principios de 2006, se desarrolló un brote considerable (más de 600 casos comprobados o probables) en Iowa y en ocho estados vecinos del Medio oeste. La mayoría de los casos se presentó en personas entre los 18 y los 25 años de edad, muchos de los cuales habían recibido al menos una vacuna anterior. La cepa de paperas se identificó como genotipo G, una cepa común similar a la que se presentó en más de 70 000 casos en el Reino Unido entre 2004 y 2006. Así, se ha vuelto a enfatizar que un régimen de vacunación de dos dosis es esencial para garantizar una inmunidad adecuada. La vacuna se produce mediante la propagación seriada de los virus en cultivos celulares de embrión de pollo. Por lo común, se combina con vacunas de sarampión, rubéola y varicela (MMRV) y se da como inyección única a niños entre los 12 y 15 meses de edad. Se recomienda una segunda dosis de MMRV entre los cuatro y seis años de edad; se aconseja que aquellos niños que no hayan recibido esta segunda dosis se inoculen a más tardar entre los 11 y 12 años de edad. Una sola dosis provoca seroconversión en cerca de 80% de los inoculados y aumenta sólo a cerca de 90% después de dos dosis. La vacuna se debe aplicar al menos dos a cuatro semanas antes de una exposición para tener cualquier tipo de efectividad como profilaxis posexposición.
Idealmente, la vacuna de virus vivos se administra entre los 12 y 15 meses y se repite entre los cuatro y seis años de edad

FIGURA 10-1. Parotiditis en las paperas. La inflamación justo por debajo del lóbulo de la oreja se debe al agrandamiento de la glándula parótida. (Reproducida con autorización, de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

SARAMPIÓN

Virología

El virus del sarampión está clasificado dentro de la familia paramixovirus dentro del género *Morbillivirus*. Contiene un genoma lineal negativo de cadena sencilla de RNA que codifica al menos seis proteínas estructurales virales. De éstas, tres se encuentran en

la envoltura, formando una proteína matriz (M) que representa un papel esencial en el ensamblaje del virus y dos tipos de proyecciones de glucoproteína (peplómeros). Una de las proyecciones es una hemaglutinina (H) que media la adsorción a las superficies celulares; la otra (F) media la fusión celular, la hemólisis y la entrada del virus al interior de la célula. A diferencia del virus de las paperas, el virus del sarampión carece de actividad neuraminidasa (N). El receptor para el virus del sarampión es el CD46 (proteína del cofactor de membrana), un regulador de la activación del complemento. La replicación del virus del sarampión es similar a la de otros paramixovirus. Sólo se reconoce un serotipo restringido a la infección humana; sin embargo, sí se presentan variaciones antigénicas y genéticas entre cepas silvestres de sarampión. Estas variaciones se pueden determinar mediante análisis de secuenciación, lo que permite el rastreo epidemiológico de los brotes y sus orígenes. Este tipo de supervisión molecular continua también es de extrema importancia para determinar si evolucionan desviaciones antigénicas significativas al paso del tiempo.

Virus RNA envuelto negativo de cadena sencilla con hemaglutinina y glucoproteínas de fusión

El receptor celular es CD46

Infección por sarampión

CÁPSULA CLÍNICA

Las infecciones por sarampión a menudo producen una grave enfermedad infantil que se asocia con fiebre elevada, erupción generalizada e inmunosupresión transitoria. El virus es uno de los agentes infecciosos más contagiosos entre los humanos. Las complicaciones de gravedad incluyen neumonía, encefalitis y trastornos hemorrágicos. Pueden presentarse secuelas tales como ceguera, a largo plazo y en muy raras ocasiones; unos cuantos pacientes desarrollan un padecimiento lentamente fatal conocido como panencefalitis esclerosante subaguda que se inicia años después de la infección inicial. Este padecimiento sigue siendo una importante causa de mortalidad entre niños desnutridos en países en desarrollo. Existe una vacuna efectiva disponible.

EPIDEMIOLOGÍA

Los máximos índices de ataque del sarampión se han presentado en niños, por lo normal sin afectar a aquellos menores a los seis meses de edad a causa de un anticuerpo adquirido de forma pasiva. No obstante, en EUA, en la década de 1980-1989, se observó un cambio en las tasas de ataque específicas por edad con una mayor afectación de adolescentes y adultos jóvenes. Una marcada disminución del sarampión en EUA durante los primeros años del decenio de 1990-1999 podría reflejar una disminución en su transmisión a medida que surte efecto una mayor cobertura de la inmunización. No obstante, en los países en desarrollo, aún mueren cerca de un millón de niños cada año a causa de esta enfermedad. Además, el sarampión sigue siendo endémico en la mayoría de los países del mundo, incluyendo partes de Europa. En 2007-2008, se presentaron brotes importantes de sarampión en Suiza e Israel, lo que ocasionó casos importados que condujeron a una propagación localizada dentro de EUA. Así, se requiere de supervisión continua por parte de todo aquel personal que cuide de pacientes.

Aunque es una enfermedad infantil, las infecciones en adultos jóvenes son de importancia en la transmisión

Reducciones notables en EUA, pero la importación de infecciones sigue siendo un problema

Durante el invierno y la primavera suelen presentarse epidemias y cada vez se limitan más al fracaso de vacunas de una sola dosis o a grupos que no aceptan la inmunización. Se estima que la tasa de infección entre sujetos susceptibles expuestos en un salón de clases o vivienda se encuentra en 85% y se enferma más de 95% de aquellos que se infectan. Se ha calculado que el periodo de comunicabilidad es de tres a cinco días antes de la aparición de la erupción y hasta cuatro días posterior a la misma.

Las epidemias se presentan en grupos no inmunizados o parcialmente inmunizados

PATOGÉNESIS

Después de su implantación en el tracto respiratorio superior, la replicación viral se lleva a cabo en el epitelio mucoso de las vías respiratorias. El efecto dentro de las células respiratorias individuales es profundo. Aun cuando el sarampión no restringe el metabolismo de las células hospedadoras de manera directa, las células susceptibles se dañan o destruyen a causa de la intensa actividad de replicación viral y de la promoción de la fusión celular mediante la formación de sincitios. Esto da por resultado una disrupción del citoesqueleto celular, desorganización cromosómica y la apariencia de cuerpos de inclusión dentro del núcleo y citoplasma. La replicación se sigue de diseminación virémica y linfática al interior del hospedador a sitios distantes, incluyendo los tejidos linfoides, la médula ósea, las vísceras abdominales y la piel. Es posible demostrar la presencia del virus en sangre durante la primera semana después del inicio de la enfermedad y la viruria persiste incluso hasta cuatro días después de la aparición de la erupción. La viremia también permite la infección de la conjuntiva, de las vías urinarias, de pequeños vasos sanguíneos y del SNC.

La multiplicación dentro de las células respiratorias altera el citoesqueleto

La viremia se disemina a diversos sitios

Durante la fase virémica, el virus del sarampión infecta a los linfocitos T y B, a los monocitos circulantes y a los leucocitos polimorfonucleares sin producir citólisis. Se provoca una depresión profunda de la inmunidad mediada por células durante la fase aguda de la enfermedad y ésta persiste durante varias semanas. Se cree que esto es el resultado de una regulación descendente de la producción de interleucina 12 de monocitos y macrófagos inducida por el virus. Se ha mostrado que el efecto sobre los linfocitos B suprime la síntesis de inmunoglobulina; además, parece interrumpirse la generación de la actividad de las células asesinas naturales. También hay evidencia de que la capacidad de los leucocitos polimorfonucleares para generar oxígeno se ve disminuida, posiblemente por acción directa del virus o por los linfocitos T supresores activados. Esto también podría explicar el aumento en la susceptibilidad a sobreinfecciones bacterianas. Se pueden detectar compo-

nentes virales en muestras de biopsia de las manchas de Koplik y en las células endoteliales vasculares en las áreas donde se encuentra la erupción cutánea.
Los linfocitos T y B se infectan
Se altera la función de los leucocitos
Se aumenta la susceptibilidad a las sobreinfecciones bacterianas

Además de la necrosis y cambios inflamatorios en el epitelio de las vías respiratorias, existen varias otras características de la infección por virus de sarampión que son dignas de mencionar. Las lesiones cutáneas muestran vasculitis que se caracteriza por dilatación vascular, edema e infiltrados celulares mononucleares perivasculares. Los tejidos linfoides presentan cambios hiperplásicos y a menudo se observan células gigantes reticuloendoteliales multinucleares (células de Warthin-Finkeldey). Algunas de estas células gigantes contienen inclusiones intracitoplásmicas e intranucleares. También se pueden encontrar células epiteliales gigantes con inclusiones similares en una variedad de sitios mucosos, en las vías respiratorias, piel y sedimento urinario.
Se observan vasculitis, células gigantes e inclusiones

En algunos pacientes con sarampión, se presenta una encefalitis posinfecciosa mediada por inmunidad, posterior a la erupción. Los hallazgos principales en la encefalitis por sarampión incluyen áreas de edema, hemorragias petequiales dispersas, infiltrados celulares mononucleares perivasculares y necrosis neuronal. En la mayoría de los casos, también se observa una desmielinización perivenosa en el SNC. Se cree que la patogénesis se relaciona con la infiltración por linfocitos T citotóxicos (CD8+), que reaccionan con las neuronas formadoras de mielina o infectadas con el virus dentro del cerebro.
Las lesiones encefalíticas se deben a la actividad citotóxica de los linfocitos T

INMUNIDAD

Las respuestas inmunitarias mediadas por células a otros antígenos pueden encontrarse seriamente deprimidas durante la infección por sarampión y persistir durante varios meses. Hay evidencia de que la inmunidad mediada por células específica del virus que se desarrolla al inicio de la infección está implicada en la mediación de algunas de las características de la enfermedad, como la erupción cutánea, y es necesaria para promover la recuperación de la enfermedad. En los primeros días de la enfermedad, aparecen los anticuerpos para el virus, alcanzan un máximo a las 2 o 3 semanas y después persisten en concentraciones bajas. La inmunidad a la reinfección es vitalicia y se asocia con la presencia de anticuerpos neutralizantes. En pacientes con defectos en la inmunidad mediada por células, incluyendo aquellos con grave desnutrición proteicocalórica, la infección es prolongada, la afectación hística es más grave y las complicaciones, como la neumonía viral progresiva, son comunes.
::: inmunidad mediada por células, pág. 30
Inmunidad vitalicia asociada con anticuerpos neutralizantes

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Algunos sinónimos comunes para el **sarampión** incluyen morbili, sarampión duro, sarampión rojo o sarampión de 10 días. El periodo de incubación es de entre 7 y 18 días. La enfermedad típica suele iniciarse 9 a 11 días después de la exposición con tos, rinorrea, conjuntivitis y fiebre. Entre 1 y 3 días después del inicio, aparecen pequeños puntos color blanco grisáceo rodeados de eritema (apariencia de granos de sal) en las membranas mucosas. Normalmente, este signo, conocido como **manchas de Koplik**, es más notable en la mucosa bucal a la altura de los molares y persiste de uno a dos días (**figura 10-2**). Al día que aparecen las manchas de Koplik, se inicia la típica erupción del sarampión, primero en la cabeza y después en el tronco y las extremidades. La erupción es maculopapular y semiconfluente; persiste de tres a cinco días antes de desaparecer (**figura 10-3**). La fiebre y los síntomas sistémicos graves disminuyen a medida que la erupción progresa a las extremidades. También es común la linfadenopatía con afectación particularmente notable de los ganglios cervicales.
La incubación es de 7 a 18 días
Las manchas de Koplik aparecen en las membranas mucosas
La erupción se extiende de la cabeza hacia el tronco y a las extremidades

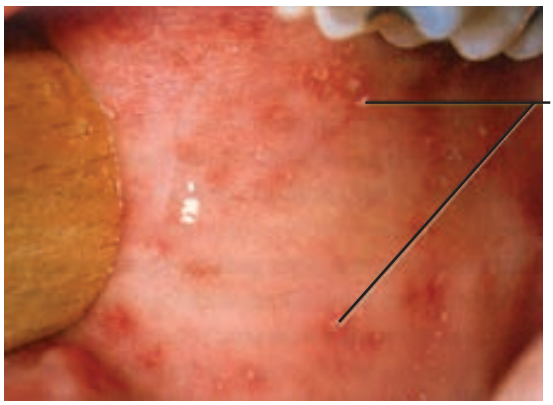


FIGURA 10-2. Manchas de Klopik orales al día 3 de la infección por sarampión. (Reproducida con autorización, de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

El sarampión puede ser de extrema gravedad, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos o desnutridos. Puede acontecer la muerte a causa de la abrumadora infección viral del hospedador con afectación extensa de las vías respiratorias y otras vísceras. En algunos países en desarrollo, se han registrado tasas de mortalidad de 15 a 25%.

Complicaciones

La sobreinfección bacteriana, la complicación más común, se presenta en 5 a 15% de los casos. Tales infecciones incluyen otitis media aguda, mastoiditis, sinusitis, neumonía y sepsis. Se desarrollan signos clínicos de encefalitis en uno de cada 500 a 1 000 casos. Por lo general, este padecimiento se presenta entre los 3 y 14 días después del inicio de la enfermedad y puede ser de extrema gravedad. La mortalidad de la encefalitis por sarampión es de cerca de 15% y se estima que el daño neurológico permanente entre los supervivientes alcanza 25%. También puede desarrollarse púrpura trombocitopénica aguda durante la fase aguda del sarampión, lo que conduce a episodios hemorrágicos. Quizá se presente dolor abdominal y apendicitis

FIGURA 10-3. Erupción por sarampión al día 4 de la enfermedad. (Reproducida con autorización, de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

aguda, secundarias a la inflamación así como a la tumefacción del tejido linfoide.
Es común la sobreinfección bacteriana
La encefalitis puede ser grave
La púrpura trombocitopénica y hemorragias se presentan en la fase aguda

■ Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una inusual enfermedad neurológica progresiva infantil que por lo general se inicia de 2 a 10 años después de una infección por sarampión. Se caracteriza por un inicio insidioso con cambios de personalidad, bajo rendimiento escolar, deterioro intelectual progresivo, desarrollo de sacudidas mioclónicas (espasmos musculares periódicos) y alteraciones motoras tales como espasticidad, temblores, pérdida de coordinación y anormalidades oculares, incluyendo ceguera. Por lo general, el deterioro neurológico e intelectual progresa a lo largo de 6 a 12 meses y, con el tiempo, los niños quedan postrados en cama y en estupor. Es posible que se desarrollen alteraciones del sistema nervioso autónomo, como dificultades para la regulación de la temperatura. Con el tiempo, la inanición, sobreinfección y desequilibrios metabólicos progresivos conducen a la muerte. La mayoría de las características patológicas de la enfermedad se localizan en el SNC y la retina. Se ven afectadas tanto la sustancia blanca como la sustancia gris del cerebro y la característica más sobresaliente es la presencia de inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas en las células oligodendrogliales y neuronales.
El deterioro neurológico es progresivo en los niños
Se observan inclusiones en las células neuronales

La enfermedad es el resultado de una infección del SNC por un virus crónico silvestre de sarampión. Los estudios han mostrado que los pacientes tienen una variedad de patrones de proteínas estructurales faltantes del virus del sarampión en el tejido cerebral. Por ende, cualquiera de varios defectos en la expresión del gen viral puede evitar el ensamblaje normal de los viriones, lo que permite la persistencia del virus defectuoso en sitios intracelulares con una ausencia de su erradicación inmunológica. ::: infección persistente, pág. 117
Infección crónica por sarampión
Virus del sarampión incompletos presentes en el tejido cerebral

En raras ocasiones, puede presentarse un trastorno neurológico degenerativo progresivo similar relacionado con una infección persistente por el virus de la rubéola en el SNC. Este padecimiento se observa de manera más común en adolescentes que han padecido el síndrome de rubéola congénita. El virus de la rubéola se ha aislado a partir del tejido cerebral de estos pacientes, de nuevo, por medio de técnicas de cocultivo.

La incidencia de panencefalitis esclerosante subaguda es de cerca de uno por cada 100 000 casos de sarampión. Su presencia ha disminuido de manera importante en EUA a lo largo de los últimos 25 años a causa del uso generalizado de la vacuna de sarampión de virus vivos. Al momento presente, no existe una terapia aceptada efectiva para la panencefalitis esclerosante subaguda.
La incidencia se redujo después de la introducción de la vacuna de sarampión

DIAGNÓSTICO

Con frecuencia, la típica infección por sarampión se puede diagnosticar con base en los hallazgos clínicos, pero es necesaria la confirmación del laboratorio; por lo común, el aislamiento de los virus a partir de exudado orofaríngeo o de orina es más productivo en los primeros cinco días de la enfermedad. El sarampión crece con una variedad de cultivos celulares, y produce células gigantes multinucleadas similares a las que se observan en los tejidos del hospedador infectado. Si se desea un diagnóstico rápido, el sarampión se puede identificar en el sedimento urinario o en las células faríngeas a través de métodos de anticuerpo fluorescente o de PCR. El diagnóstico serológico puede llevarse a cabo a través de la inhibición de hemaglutinación, IEE o métodos indirectos de anticuerpo fluorescente.
El diagnóstico rápido se puede llevar a cabo mediante inmunofluorescencia o PCR

TRATAMIENTO

No existe terapia específica disponible aparte de medidas de apoyo y observación cercana para evitar el desarrollo de complicaciones como sobreinfecciones bacterianas. Se ha sugerido el uso de ribavirina intravenosa para pacientes con neumonía grave por sarampión, pero no se han llevado a cabo estudios controlados.

PREVENCIÓN

Hay una vacuna de virus vivos atenuados que es altamente inmunogénica y que más comúnmente se administra como parte de la MMRV. A fin de garantizar una inmunización efectiva, la vacuna debe administrarse a lactantes entre los 12 y 15 meses de edad con una segunda dosis entre los cuatro y seis años o entre los 11 y 12 años de edad. La inmunidad inducida por la vacuna puede ser vitalicia. Debido a que la vacuna consiste en virus vivos, no debe administrarse a pacientes inmunocomprometidos y no se recomienda en el caso de mujeres embarazadas. Excepciones a estas pautas incluyen personas susceptibles infectadas con el virus de la inmunodeficiencia

humana. Los pacientes susceptibles expuestos con compromiso inmunológico (incluyendo lactantes pequeños) pueden recibir inmunoglobulina sérica por vía intramuscular. Este tratamiento puede modificar o evitar la enfermedad si se aplica dentro de los seis días siguientes a la exposición pero la protección es transitoria.

La vacuna de virus vivos atenuados es altamente inmunogénica

La vacunación está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos y mujeres embarazadas

La protección pasiva es apropiada para individuos inmunocomprometidos

RUBÉOLA

La rubéola se consideraba un exantema infantil leve y benigno hasta 1941, cuando el oftalmólogo australiano, Sir Norman Gregg, describió los profundos defectos que se podían inducir en el feto a causa de la infección materna. Desde 1962, cuando se aisló el virus por primera vez, el conocimiento relacionado con su extrema importancia médica y con sus características biológicas ha aumentado con rapidez.

Virología

El virus de la rubéola se clasifica como miembro de la familia togavirus del género *Rubivirus*. Es un virus sencillo, icosaédrico, con envoltura y contiene un genoma RNA positivo de cadena única. Existe una sola especie de proteína de cápside y la envoltura lipídica de doble capa contiene dos glucoproteínas, E1 y E2. Sólo existe un serotipo de la rubéola y no se conocen reservorios extrahumanos existentes. El virus es capaz de aglutinar algunos tipos de eritrocitos, como aquellos que se obtienen a partir de pollitos de un día de edad y eritrocitos humanos tipo O tratados con tripsina.

El togavirus envuelto contiene RNA de hebra sencilla

El virus de la rubéola ingresa en las células blanco por medio de endocitosis mediada por el receptor. El RNA viral positivo se traduce a fin de producir las proteínas virales, incluyendo RNA polimerasa RNA-dependiente. Estas proteínas se necesitan para la síntesis de intermediarios replicativos, RNA genómico y RNA subgenómico. El RNA subgenómico codifica las proteínas estructurales del virus, incluyendo las proteínas de la cápside y la envoltura. El ensamblaje del virus se lleva a cabo ya sea en el complejo de Golgi o en las membranas citoplásmicas.

El RNA genómico codifica las proteínas no estructurales y el RNA subgenómico las proteínas estructurales

Infección por rubéola

CÁPSULA CLÍNICA

A menudo, las infecciones por el virus de la rubéola son leves o, incluso, asintomáticas. La infección primaria, en caso de ser sintomática, con frecuencia se manifiesta como malestar, una erupción tenue y artralgia. Las preocupaciones principales son los efectos profundos de la infección materna durante el primer trimestre del embarazo, que pueden afectar al feto en desarrollo, ocasionando múltiples malformaciones congénitas, como defectos cardiacos y oculares, así como microcefalia.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por rubéola por lo general se observan durante los meses de invierno y primavera. En contraste con el sarampión, que tiene una elevada tasa de ataque clínico entre individuos susceptibles expuestos, sólo 30 a 60% de las personas susceptibles infectadas por la rubéola desarrollan una enfermedad clínicamente evidente. Un foco de interés primordial son las mujeres susceptibles en edad reproductiva, quienes tienen un riesgo de verse expuestas durante el embarazo. Los pacientes con infección primaria adquirida por rubéola son contagiosos desde siete días antes a siete días después del inicio de la erupción; los lactantes infectados en forma congénita pueden propagar el virus a otras personas por seis meses o más después del nacimiento.

El virus de la rubéola tiene una elevada infectividad pero con baja virulencia

Las mujeres en edad reproductiva son un importante centro de atención

PATOGÉNESIS

En la infección adquirida, el virus ingresa al hospedador a través de las vías respiratorias superiores, se replica y después se disemina por el torrente sanguíneo a localizaciones distantes, incluyendo tejidos linfoides, piel y órganos. En estas infecciones, se ha detectado viremia incluso ocho días antes y dos días después del inicio de la erupción y puede detectarse eliminación viral orofaríngea hasta ocho días después del inicio (**figura 10-4**). Se piensa que las respuestas celulares inmunitarias y los complejos inmunitarios virus-anticuerpo circulantes representan un papel en la mediación de las respuestas inflamatorias a la infección, como erupciones cutáneas y artritis.

Las respuestas celulares inmunitarias y los complejos virus-anticuerpo median la artritis y la erupción cutánea

La infección congénita se presenta a causa de la viremia materna que conduce a la infección placentaria y, más adelante, a una propagación transplacentaria al feto. Una vez ocurrida la infección fetal, persiste de manera crónica. Es probable que esta persistencia se relacione con una incapacidad de eliminar al virus por medio de mecanismos inmunitarios o mediados por interferón. Hay cambios inflamatorios en el tejido fetal demasiado pequeños como para explicar la patogénesis de los defectos congénitos. Las posibilidades incluyen vasculitis placentaria y fetal con compromiso de la oxigenación fetal, infección viral crónica de las células que conduce a una alteración de la mitosis, necrosis celular e inducción de rompimientos cromosómicos. Cualquiera de estos factores podría operar durante alguna etapa crítica de la organogénesis e inducir defectos permanentes. La persistencia viral con complejos inmunitarios virus-anticuerpo circulantes puede evocar cambios inflamatorios posnatalmente y producir daños hísticos continuos.

Transmisión al feto por viremia

La infección fetal se vuelve crónica

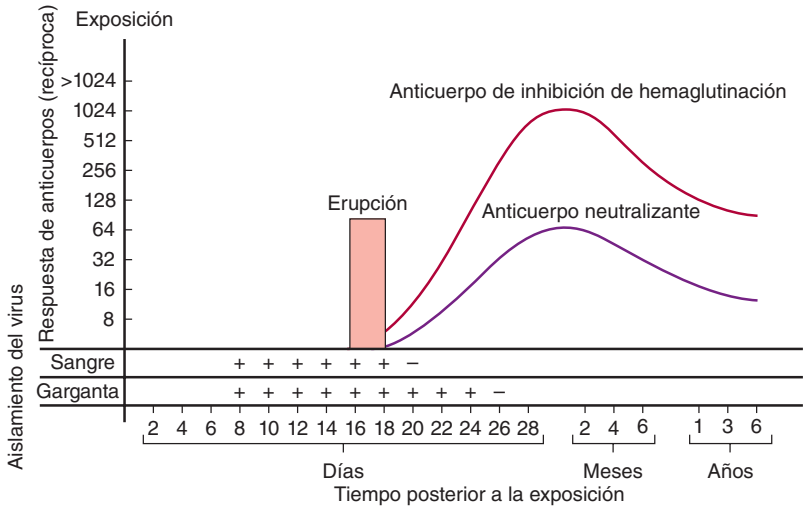


FIGURA 10-4. Respuesta de anticuerpos y aislamiento viral en un caso típico de rubéola adquirida.

Después de su nacimiento, los lactantes afectados por la rubéola siguen excretando al virus en la garganta, orina y tracto intestinal (**figura 10-5**). El virus se puede aislar virtualmente a partir de todos los tejidos durante las primeras semanas de vida. Se ha sabido que la eliminación del virus a través de la garganta y la orina, que persiste al menos seis meses en la mayoría de los casos, continúa hasta por 30 meses. También se ha aislado el virus de la rubéola a partir del tejido de cristalino extirpado tres a cuatro años después. Estas observaciones subrayan el hecho de que estos lactantes son reservorios importantes en la perpetuación de la transmisión del virus. La prolongada eliminación del virus resulta algo misteriosa; no representa un ejemplo típico de tolerancia inmunológica. Por lo general, los lactantes afectados pueden producir anticuerpos IgM e IgG circulantes en contra del virus (figura 10-5), aunque es posible que los anticuerpos se reduzcan a concentraciones casi indetectables después de 3 o 4 años. Muchos lactantes muestran evidencias de una depresión en la inmunidad mediada por células virus-específica para la rubéola durante su primer año de vida.

La infección y eliminación del virus continúan largo tiempo después del nacimiento

El virus persiste a pesar de los anticuerpos

PATOLOGÍA

Debido a que la enfermedad adquirida después del nacimiento suele ser leve, se sabe poco acerca de la patología de la rubéola. Pueden observarse alteraciones celulares inflamatorias mononucleares en los tejidos y es posible detectar al antígeno viral en los mismos sitios (p. ej., piel y líquido sinovial). Las infecciones congénitas se caracterizan principalmente por las diversas malformaciones. También se puede observar necrosis de tejidos tales como el miocardio y el endotelio vascular, y estudios cuantitativos sugieren una disminución en la cantidad de células de los órganos afectados. En casos extremos, se demora la deposición normal de calcio en las metáfisis de los huesos largos, lo que les da una apariencia de estrechez en las radiografías.

La enfermedad fetal incluye diversas malformaciones

INMUNIDAD

Después de una infección por rubéola, aumenta el volumen de anticuerpos en suero, alcanzando un máximo entre las 2 a 3 semanas de inicio (figura 10-4). La infección natural también provoca la producción de anticuerpos secretores IgA-específicos en el tracto respi-

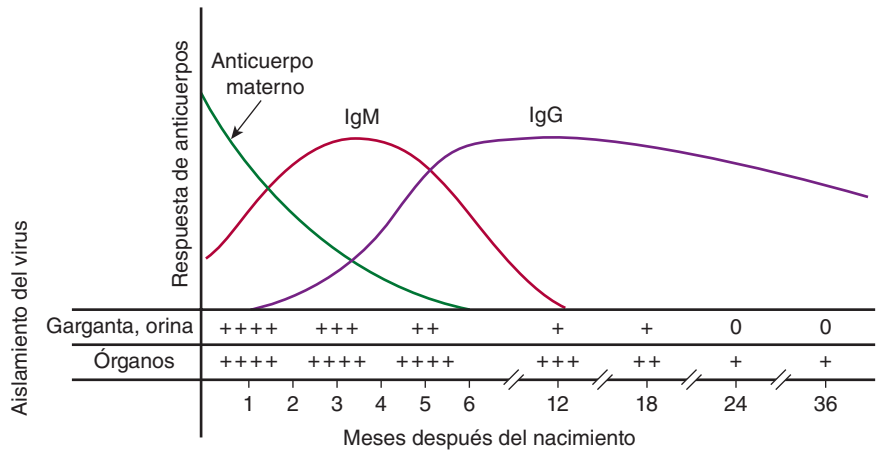


FIGURA 10-5. Persistencia del virus y anticuerpo de la rubéola en lactantes con infección congénita.

ratorio. La inmunidad a la enfermedad casi siempre es vitalicia; sin embargo, una reexposición puede conducir a una infección transitoria de las vías respiratorias con un aumento anamnésico de anticuerpos IgG e IgA secretores, pero sin la viremia y enfermedad resultantes.

La inmunidad duradera se asocia con IgG e IgA

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La rubéola también se conoce como **sarampión alemán** o sarampión de tres días. El periodo de incubación para la infección adquirida es de 14 a 21 días (promedio, 16 días). En general, la enfermedad es muy leve y consiste primordialmente en febrícula, síntomas del tracto respiratorio superior y linfadenopatía, que es más prominente en el área cervical posterior y posauricular. A menudo, se presenta una erupción macular a un día del inicio y permanece entre 1 y 3 días. Esta erupción, que con frecuencia es muy tenue, normalmente se observa de manera más prominente en la cabeza, cuello y tronco (**figura 10-6**). También pueden observarse lesiones petequiales en el paladar suave durante la fase aguda. La complicación más común es la artralgia o artritis manifiesta, que puede afectar las articulaciones de los dedos, muñecas, codos, rodillas y tobillos. Los problemas articulares, que se presentan con mayor frecuencia en las mujeres, rara vez se prolongan más de unos cuantos días a tres semanas. Otras complicaciones más inusuales incluyen púrpura trombocitopénica y encefalitis.

La enfermedad es leve con linfadenopatía y erupción macular

La artralgia y la artritis son comunes en las mujeres

La importancia principal de la rubéola no es la enfermedad aguda sino el riesgo de daño fetal en mujeres embarazadas, en especial cuando contraen la infección primaria ya sea sintomática o subclínica durante el primer trimestre. El riesgo de malformación fetal y de infección fetal crónica, que se estima pueda elevarse hasta 80% si la infección se presenta durante las primeras dos semanas de gestación, disminuye a entre 6 y 10% para la semana 14. El riesgo general durante el primer trimestre se estima entre 20 y 30%.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de rubéola congénita varían, pero es posible que incluyan cualquier combinación de los siguientes hallazgos principales: defectos cardiacos, comúnmente conducto arterioso permeable y estenosis de la válvula pulmonar; defectos oculares como cataratas, coriorretinitis, glaucoma, coloboma, opacidad corneal y microftalmía; sordera neurosensorial; agrandamiento del hígado y el bazo; trombocitopenia; y restricción del crecimiento intrauterino. Otros hallazgos incluyen defectos del SNC como microcefalia, retraso mental y encefalitis; anemia; inmunodeficiencia transitoria; neumonía intersticial; y coagulación intravascular; hepatitis; erupción cutánea; y otras malformaciones congénitas. También se han descrito complicaciones tardías del síndrome de rubéola congénita, incluyendo un aumento en riesgo de diabetes mellitus, tiroiditis crónica y, en ocasiones, el desarrollo de una panencefalitis subaguda progresiva en la segunda década de vida. Algunos lactantes con infección congénita pueden parecer perfectamente normales al nacimiento y las secuelas tales como deficiencias de audición o aprendizaje pueden no aparecer sino hasta meses después. Así, el espectro de defectos varía desde sutiles a graves.

Alto riesgo de daño fetal con infecciones en el primer trimestre

FIGURA 10-6. Erupción de rubéola. Difusa, de apariencia macular; por lo normal inicia en la cara y se propaga al tronco. (Reproducida con autorización, de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

Las lesiones de la rubéola congénita afectan a múltiples sistemas corporales

DIAGNÓSTICO

A causa de la naturaleza relativamente inespecífica de la enfermedad, un diagnóstico de rubéola no puede realizarse sólo con fundamentos clínicos. Existen más de 30 agentes virales —que se discutirán más adelante— que pueden ocasionar una enfermedad similar. La confirmación del diagnóstico requiere de estudios de laboratorio. El virus puede aislarse a partir de las secreciones respiratorias durante la fase aguda (y a partir de la orina, tejidos y heces de lactantes congénitamente infectados) mediante su inoculación en una variedad de cultivos celulares o puede detectarse por medio de la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa. El diagnóstico serológico se utiliza con mayor frecuencia en el caso de infecciones adquiridas; se utilizan muestras apareadas agudas y convalecientes con 10 a 21 días de diferencia. También se pueden utilizar la inhibición de la hemaglutinación, inmunofluorescencia indirecta, IEE y otras pruebas.

Las infecciones adquiridas se diagnostican serológicamente

En ocasiones, la determinación de anticuerpos IgM específicos es de utilidad para precisar si se ha presentado una infección en los últimos meses; también se ha utilizado en el diagnóstico de las infecciones congénitas. Por desgracia, existen ciertas dificultades en cuanto a la interpretación de esta prueba. Algunos individuos (menos de 5%) con infecciones adquiridas pueden presentar elevaciones persistentes de anticuerpos IgM específicos durante 200 días o más, mientras que algunos lactantes congénitamente infectados no producen anticuerpos IgM específicos detectables.

Las pruebas de IgM pueden ayudar a detectar las infecciones congénitas

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Excepto por medidas de apoyo, no existe terapia específica alguna para la infección por rubéola, sea congénita o adquirida.

Desde 1969, ha estado disponible una vacuna de rubéola con virus vivos atenuados para la inmunización rutinaria, ya sea por sí sola o en combinación (MMRV). A causa del uso generalizado de la vacuna en EUA, el número de casos de rubéola ha disminuido de forma espectacular. De 1990 a 1999, la mediana del número de casos reportados cada año fue de tan sólo 232. El virus actual para la vacuna, que se desarrolla en cultivos de fibroblastos diploides humanos (RA 27/3), ha demostrado ser altamente efectivo. Provoca seroconversión en cerca de 95% de los inoculados. Ahora, se recomienda la inmunización rutinaria de lactantes después del primer año de vida y para otros individuos sin antecedentes de inmunización y con falta de inmunidad determinada por pruebas serológicas. Los grupos meta incluyen mujeres adolescentes y personal hospitalario en entornos de alto riesgo. La vacuna está contraindicada en muchos pacientes inmunocomprometidos y en mujeres embarazadas. Hasta la fecha, se ha informado de más de 200 instancias de vacunación accidental en mujeres embarazadas susceptibles, sin efectos clínicamente evidentes sobre el feto. Sin embargo, se recomienda de manera enfática que se evite la vacunación en esta situación y que las mujeres no embarazadas eviten la concepción durante al menos tres meses después de recibir la vacuna.

La vacuna de rubéola de virus vivos atenuados está indicada para niños y trabajadores hospitalarios

La vacuna no produce defectos en el feto

La inmunidad inducida por la vacuna puede ser vitalicia

INFECCIONES POR PARVOVIRUS B19

Los parvovirus son viriones icosaédricos de cápside desnuda muy pequeños (18 a 26 nm) que contienen un genoma DNA lineal de cadena sencilla. Por muchos años, se han reconocido las enfermedades ocasionadas por parvovirus en hospedadores no humanos. Entre los virus destacan el parvovirus canino y el virus de panleucopenia felina, que producen infecciones particularmente graves entre las crías de perros y gatos, en forma respectiva. Estos virus no parecen cruzar las barreras entre especies. El parvovirus humano B19 se ha descrito con detalle, pero aún no se conoce su origen.

Virus DNA pequeños de cadena sencilla

El parvovirus B19 codifica tres proteínas de cápside (VP1, VP2 y VP3). El virus se puede desarrollar en cultivos primarios de células de médula ósea humana, células hepáticas fetales, células progenitoras generadas a partir de sangre periférica y en una línea celular de leucemia megacariocítica. El receptor principal para el virus es un globósido (también conocido como antígeno del grupo sanguíneo P, que por lo común se encuentra en los progenitores eritroides, eritroblastos, megacariocitos y células endoteliales). Todos representan blancos potenciales para la producción de enfermedades. Un sitio primario de replicación parece ser el núcleo de una célula inmadura mitóticamente activa en el linaje eritrocítico. Después, estas células infectadas dejan de proliferar, lo que ocasiona una alteración en el desarrollo eritrocítico normal. El parvovirus ingresa en las células después de unirse con el antígeno P (globósido) y prosigue con su internalización, denudación y entrega del DNA de cadena única al núcleo. El genoma DNA de hebra única se convierte en DNA de cadena doble por acción de la DNA polimerasa del hospedador, que se transcribe a fin de producir mRNA y proteínas virales. Después de la síntesis de los genomas DNA de cadena sencilla, los virus progenie se ensamblan en el núcleo y se liberan mediante la lisis celular.

Se replica en los núcleos de los precursores eritroides

El globósido es el receptor viral

También puede afectar a las células endoteliales y a los megacariocitos

En términos generales, las consecuencias clínicas de este efecto sobre los eritrocitos son triviales, a menos que los pacientes ya se encuentren comprometidos a causa de procesos hemolíticos crónicos, como enfermedad de células falciformes o talasemia, en que se necesita una eritropoyesis continua para compensar el aumento en la destrucción de eritrocitos circulantes. En estos individuos, es frecuente que una infección primaria por parvovirus B19 produzca una anemia aguda, grave y ocasionalmente fatal que se manifiesta mediante una reducción repentina en el conteo de eritrocitos y hemoglobina. Es posible que estos pacientes no presenten síntomas clínicos iniciales a excepción de fiebre; por lo común, esto se conoce como **crisis aplásica**. Los pacientes inmunocomprometidos tales como aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en forma ocasional tienen dificultades para depurar el virus y desarrollan una anemia persistente con reticulocitopenia. En algunas ocasiones, el parvovirus B19 también se ha implicado como causante de insuficiencia persistente de la médula ósea y de un síndrome hemofagocítico agudo. Además, en la actualidad se reconoce como causante ocasional de anemias graves y persistentes en muchas situaciones de inmunocompromiso, incluyendo pacientes con SIDA, receptores de órganos trasplantados y pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia.

Se desarrollan crisis aplásicas en pacientes con anemias hemolíticas crónicas

Eritema infeccioso

El eritema infeccioso (también conocido como quinta enfermedad o megaloeritema) es una enfermedad más común claramente atribuible al parvovirus B19. Después de un periodo de incubación de 4 a 12 días, aparece una enfermedad leve que se caracteriza por fiebre, malestar, cefalea, mialgia y prurito de diversos grados. Aparece una erupción indurada confluente sobre la cara, dándole una apariencia de "mejilla abofeteada". En uno o dos días, la erupción se difunde a otras áreas, en especial a superficies expuestas tales como brazos y piernas, donde por lo normal tiene una apariencia macular y reticular (como encaje). Durante la fase aguda, se pueden observar linfadenopatía generalizada o esplenomegalia junto con leucopenia y anemia leves.

La enfermedad tiene una duración de una a dos semanas, pero la erupción puede recurrir durante periodos de 2 a 4 semanas después y se exacerba por calor, exposición solar, ejercicio y estrés emocional. En ocasiones, la artralgia persiste o recurre durante semanas a meses, en especial en mujeres adolescentes o adultas. También se ha informado de artritis o vasculitis manifiestas en algunos individuos. Son poco comunes las complicaciones graves como hepatitis, trombocitopenia, nefritis o encefalitis. Sin embargo, al igual que la rubéola, la transmisión transplacentaria activa del parvovirus B19 puede suceder durante las infecciones primarias en las primeras 20 semanas del embarazo y en ocasiones el resultado es la mortinatalidad de fetos profundamente anémicos. El progreso puede ser tan grave que el daño hipóxico al corazón, hígado y otros tejidos conduce a edema extenso (hidropesía fetal). La frecuencia de este tipo de desenlace adverso aún no se ha determinado.

Normalmente, el eritema infeccioso es una erupción leve con apariencia de "mejilla abofeteada"

En ocasiones, la infección fetal es grave
La anemia conduce a hidropesía fetal

Es importante saber que el eritema infeccioso es extremadamente variable en cuanto a sus manifestaciones clínicas; otros agentes, como la rubéola o los echovirus, pueden imitar incluso la presentación "clásica" de esta enfermedad. Antes de realizar un diagnóstico preciso basándose en una fundamentación clínica, es recomendable excluir la posibilidad de una infección atípica por rubéola.

La evidencia epidemiológica sugiere que la propagación del virus es principalmente por vía respiratoria y se presentan altas tasas de transmisión dentro de los hogares. Los brotes tienden a ser pequeños y localizados, en especial durante los meses de primavera, con incidencias máximas entre niños y adultos jóvenes. Los estudios seroepidemiológicos han mostrado evidencia de infección pasada en 30 a 60% de adultos. Por lo normal, la viremia persiste entre 7 y 12 días, pero en algunos individuos puede durar meses. Puede detectarse mediante sondas de DNA específicas o por métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). De modo alternativo, la presencia de anticuerpo IgM específico a finales de la fase aguda o durante la convalecencia sustenta el diagnóstico de manera importante.
La detección requiere de sondas de DNA o de PCR
Los anticuerpos IgM-específicos sustentan el diagnóstico

En la actualidad, no existe un tratamiento definitivo para el eritema infeccioso. Se han utilizado inmunoglobulinas comerciales con anticuerpos para parvovirus B19 con efectos saludables y una reducción del DNA viral sérico en algunos pacientes con infecciones refractarias en situación de inmunodeficiencia.
El tratamiento con inmunoglobulina puede ser de utilidad en casos seleccionados

En la actualidad, está bajo estudio un parvovirus B19 recombinante que, en potencia, podría beneficiar a grupos en riesgo especial a causa de enfermedades hemolíticas crónicas, inmunodeficiencia o embarazos seronegativos (a fin de evitar la hidropesía fetal) e, incluso, es posible que beneficiase a niños con anemia aguda provocada por paludismo y en quienes los efectos hematológicos podrían ser más profundos si existiese una coinfección por parvovirus B19.
Se está desarrollando una vacuna recombinante

ROSÉOLA INFANTIL (EXANTEMA SÚBITO)

La roséola infantil, exantema súbito o sexta enfermedad es un padecimiento común que se observa en lactantes y niños entre los seis meses y cuatro años de edad. Su nombre alternativo, exantema súbito, significa erupción repentina. La roséola tiene más de una causa: la más común es el herpesvirus humano tipo 6 y, con menos frecuencia, el herpesvirus humano tipo 7 (ver el capítulo 14). En ocasiones, se ha señalado que diversos otros agentes, incluyendo adenovirus, coxsackievirus y echovirus, ocasionan manifestaciones similares. La enfermedad se caracteriza por el inicio abrupto de fiebre elevada, en ocasiones acompañada de convulsiones generalizadas breves y leucopenia. Después de tres a cinco días, la fiebre disminuye de manera repentina, seguida, en unas cuantas horas, de una erupción macular tenue y transitoria.
Se asocia con los herpesvirus humanos tipo 6 o tipo 7

OTRAS CAUSAS DE ERUPCIONES TIPO RUBÉOLA

Además del eritema infeccioso, diversas enfermedades ocasionadas por una multiplicidad de agentes distintos pueden imitar la rubéola. Entre ellos se incluyen al menos 17 echovirus, 9 coxsackievirus, diversos serotipos adenovirales y arbovirus tales como el dengue, el virus de Epstein-Barr, la escarlatina y erupciones tóxicas por fármacos. A causa de la amplia variedad de posibilidades diagnósticas, no es posible diagnosticar o descartar una rubéola de manera precisa únicamente con fundamentos clínicos. Por ello, un diagnóstico específico requiere de estudios de laboratorio específicos. Debido a que la rubéola es una infección con un impacto tan significativo sobre el feto, son obligatorios los estudios serológicos para descartar la posibilidad si se sospecha de este diagnóstico a inicios de un embarazo, tanto en la mujer grávida como en los contactos potencialmente infecciosos.

ESTUDIO DE CASO

¿UNA ENFERMEDAD PREVENIBLE?

Un niño varón de 12 años de edad regresó a EUA después de tres semanas de viaje con su familia a lo largo del sur de Europa y el norte de África.

El día de ayer, desarrolló fiebre, tos seca, rinorrea y conjuntivitis bilateral. Veinticuatro horas después la fiebre ha alcanzado 39.1 °C y ha habido cierto empeoramiento de los demás síntomas.

La exploración física revela inflamación faríngea y conjuntival, así como ganglios linfáticos cervicales anteriores inflamados y no dolorosos. No hay evidencia de erupción.

El niño recibió todas las inmunizaciones infantiles recomendadas de rutina para los cinco años de edad, pero ningún otro tipo desde entonces.

PREGUNTAS

- Durante esta etapa de la enfermedad del niño, ¿cuál de los siguientes virus considera usted que es el causante más probable?

A. Sarampión
B. Paperas
C. Rubéola
D. Herpesvirus humano tipo 6
E. Parvovirus B19

- ¿Cuál debería ser su *primera* medida al evaluar al paciente?

A. Obtener un recuento sanguíneo completo
B. Obtener cultivos virales

C. Realizar una prueba de anticuerpos IgM específicos
D. Obtener un cultivo sanguíneo
E. Aislar al paciente de inmediato

■ La patogénesis de las infecciones incluye un tropismo significativo para las células endoteliales vasculares en todos los virus siguientes, *excepto*:

A. Paperas
B. Sarampión
C. Rubéola
D. Herpesvirus humano tipo 6
E. Parvovirus B19

RESPUESTAS

1(A), **2**(E), **3**(A)

CAPÍTULO 11

Poxvirus

Usted ha eliminado de los anales de la humanidad una de sus mayores aflicciones. Tiene el privilegio de saber que la humanidad nunca podrá olvidar que usted ha vivido. Las naciones del futuro sólo sabrán por la historia que la repugnante viruela existió alguna vez.

—Thomas Jefferson, carta a Edward Jenner, 1806

Los poxvirus son los virus más grandes y complejos que infectan a los humanos, a otros mamíferos, aves e incluso insectos. Los agentes más importantes en las enfermedades humanas son la variola (viruela), vaccinia, viruela de los simios, molusco contagioso, ectima contagioso, viruela bovina y seudoviruela bovina (**cuadro 11-1**).

POXVIRUS: CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO

Los poxvirus son grandes virus DNA lineales de doble cadena, con forma rectangular u ovoide, que contienen un núcleo dentro de una doble membrana y una envoltura de lipoproteína que transporta viriones con un tamaño aproximado de 100 × 200 × 300 nm (**figuras 11-1 y 11-2**). El núcleo está rodeado por dos cuerpos laterales que contienen diversas enzimas y proteínas virales, incluyendo RNA polimerasa dependiente de DNA y factores de transcripción requeridos para replicación viral. El genoma del poxvirus codifica todas las enzimas, proteínas y factores esenciales que son necesarios para la replicación viral en el citoplasma de las células infectadas, incluyendo transcripción, síntesis de DNA y ensamblaje de los virus. La envoltura no se adquiere por gemación y tampoco es esencial para la infectividad.

Son los virus DNA de doble cadena más grandes y complejos

Todos los sucesos de replicación viral ocurren en el citoplasma

CUADRO 11-1 *Poxviridae* que afectan a los seres humanos

GÉNERO	ENFERMEDADES
Orthopoxvirus	Variola
	Vaccinia
	Viruela bovina[a]
	Viruela de los simios[a]
Parapoxvirus	Estomatitis papular bovina[a]
	Ectima contagioso[a]
	Seudoviruela bovina[a]
Molluscipoxvirus	Molusco contagioso
Yatapoxvirus	Viruela del Río Tana (**Tanapox**)[a]
	Viruela de Yaba (**Yabapox**)[b]

[a] Virus que tienen reservorios no humanos pero que pueden causar enfermedad en humanos (en general leve y localizada).

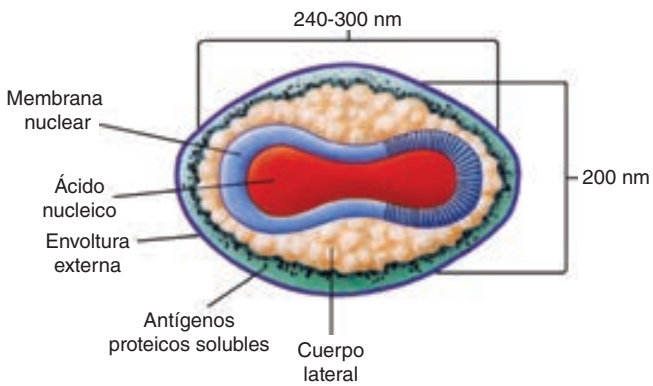


FIGURA 11-1. Esquema de la estructura del virión de poxvirus. El DNA viral y diversas proteínas dentro del núcleo del virus forman el nucleosoma (N). El núcleo viral está cubierto con una membrana nuclear (MN) gruesa de 9 nm y asume una forma de pesa debido a los dos cuerpos laterales (CL), que finalmente se encierran dentro de una capa de proteína de 12 nm de grosor (membrana externa) que contiene túbulos (T) superficiales irregulares. El virión está cubierto por una envoltura formada por una bicapa de lípidos que contiene proteínas virales específicas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

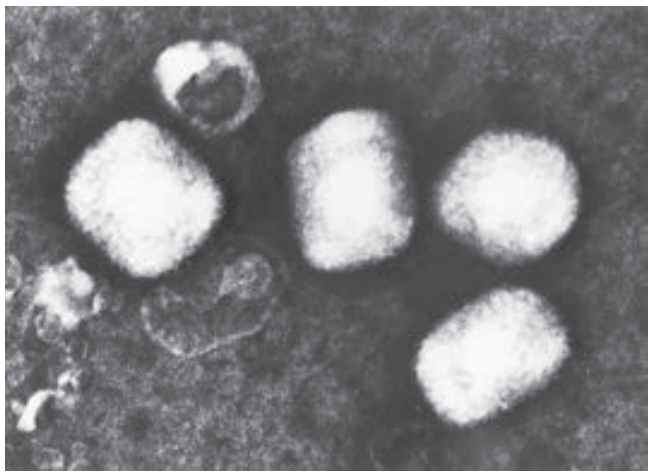


FIGURA 11-2. Apariencia en microscopio electrónico de un poxvirus (vaccinia). (Tinción negativa; aumento original × 60 000.) (Cortesía de la Dra. Claire M. Payne.)

La replicación del poxvirus es única entre los virus DNA en cuanto a que el ciclo de replicación viral ocurre en el citoplasma (**figura 11-3**). El ciclo de replicación viral inicia con la unión, adsorción rápida en los receptores seguida de entrada del virus y liberación de los núcleos virales en el citoplasma. La RNA polimerasa dependiente del DNA viral en los núcleos del virus inicia la primera transcripción para sintetizar varias proteínas, incluyendo DNA y RNA polimerasas, factores de transcripción, factores de crecimiento y moléculas de defensa inmunitaria. La denudación de estos núcleos utiliza DNA viral para sintetizar moléculas concatemércas de DNA, que por último se transforman en genomas virales de DNA para los virus progenie. Los mRNA finales sintetizan las proteínas estructurales virales requeridas para el ensamblaje de los virus y los factores de transcripción iniciales para empacar los viriones. El ensamblaje de los virus progenie comienza con la formación de estructuras de membrana, seguida de maduración de los viriones intracelulares maduros. Los viriones se envuelven adicionalmente en membranas tomadas del aparato de Golgi, las cuales se pierden al liberar los viriones extracelulares envueltos.

VARIOLA

Virología

Se conocen dos tipos de virus: variola mayor y variola menor (alastrim). Aunque los virus son indistinguibles en un sentido antigénico, sus tasas de mortalidad difieren en forma considerable (menos de 1% para la variola menor, 3 a 35% para la variola mayor).

La variola mayor y la variola menor son difíciles de distinguir

Viruela

CÁPSULA CLÍNICA

La viruela es una infección aguda cuya característica dominante es una erupción papulovesicular que evoluciona a pústulas en el curso de 1 a 2 semanas. El potencial de contagio y mortalidad es significativo, en particular en población no inmunizada. En la actualidad se piensa que las medidas epidemiológicas intensivas en todo el mundo, incluyendo la vacunación, han logrado la erradicación global de la enfermedad; no obstante, es imperativo continuar con la vigilancia cuidadosa porque el virus pudiese volver a surgir. En ocasiones otros poxvirus, como la viruela de los simios, se transmiten de los animales a los seres humanos y a veces la enfermedad que producen puede parecerse a la viruela en una forma mucho más leve.

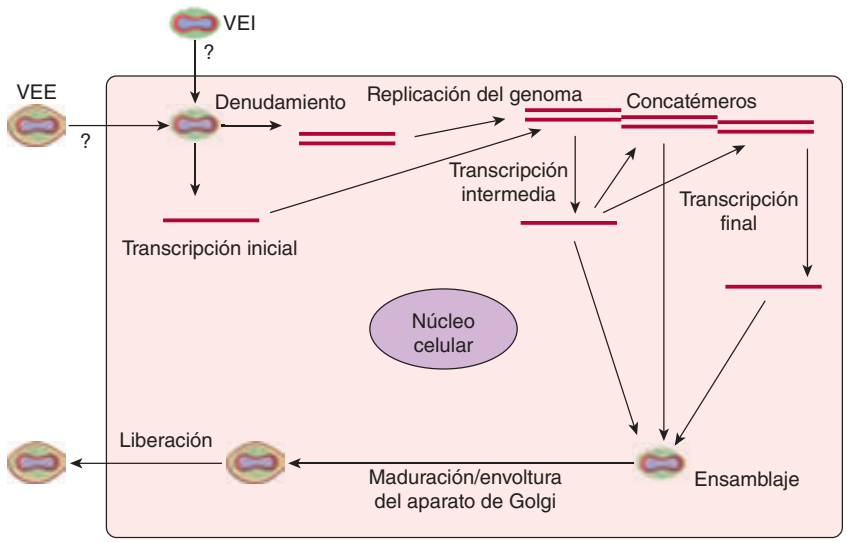


FIGURA 11-3. Ciclo de replicación de los poxvirus. En el diagrama se indican todos los sucesos en secuencia, incluyendo: (1) unión, (2) entrada, (3) síntesis del mRNA inicial, (4) denudamiento, (5) replicación del genoma, (6) síntesis del mRNA intermedia, (7) síntesis del mRNA final, (8) ensamblaje, (9) empaque del genoma de DNA, (10) maduración, (11) envoltura con membrana del aparato de Golgi y (12) salida o liberación del virus. VEE (virus con envoltura extracelular); VEI (virus maduro con envoltura intracelular.)

La viruela ha representado un papel importante en la historia mundial con respecto tanto a las epidemias graves ocurridas desde la antigüedad como a las medidas a veces peligrosas que se han tomado para prevenir la infección. El virus de la viruela es sumamente contagioso y puede sobrevivir bien en el ambiente extracelular. La adquisición de la infección por medio de gotas de saliva infectadas o por exposición a las lesiones cutáneas, artículos contaminados y fomites está bien documentada.

La comunicabilidad de persona a persona que ocurre por medio de gotas respiratorias y fomites es elevada

En 1967, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó un ambicioso programa dirigido a la erradicación de la viruela. Esta meta se consideró realista por dos razones principales: (1) no se conocía la existencia de un reservorio extrahumano del virus y (2) en apariencia no ocurría portación asintomática. El abordaje básico incluyó intensa vigilancia de los casos clínicos de viruela, cuarentena inmediata de ese tipo de pacientes y sus contactos e inmunización de los contactos con el virus vaccinia (vacunación) para prevenir el contagio. Esto implicó un enorme esfuerzo, pero los resultados fueron sorprendentes: el último caso registrado de viruela adquirida en forma natural ocurrió en Somalia en 1977. La erradicación mundial de la viruela se confirmó en 1979 y fue aceptada por la OMS en mayo de 1980. Desde entonces, el virus ha estado resguardado sólo en dos laboratorios restringidos por la OMS: uno en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en Atlanta, Georgia, EUA, y el otro en una instalación similar en Moscú, Rusia.

La campaña de erradicación de la OMS se basó en la falta de un reservorio no humano y de casos asintomáticos

La inmunización y el seguimiento de los casos condujeron al éxito en 1980

Por desgracia, los catastróficos sucesos mundiales que ocurrieron en 2001 han planteado la alarmante posibilidad de que en algún otro sitio puedan existir reservas clandestinas del virus que se puedan utilizar en forma efectiva para ataques de bioterrorismo a gran escala. Las razones para tal preocupación incluyen que: (1) el virus de la viruela es uno de los virus más estables; (2) puede seguir siendo estable por largo tiempo, si se le seca por congelamiento; (3) no lo afectan las condiciones ambientales; (4) en forma de costra los virus son estables durante un año a temperatura ambiente y en un caso fueron estables durante 13 años en un laboratorio; (5) el virus tiene una elevada infectividad entre seres humanos; (6) se ha asociado con elevada susceptibilidad entre poblaciones (la vacunación rutinaria contra la viruela concluyó en 1972 y las provisiones actuales de vacuna son limitadas); (7) existe el riesgo de que los prestadores de atención médica no reconozcan con prontitud esta enfermedad y que no respondan a los primeros casos, y (8) no existe un tratamiento antiviral específico.

Es un arma potencial del bioterrorismo

Es uno de los virus más estables, ya que no lo afectan las condiciones ambientales

En forma seca por congelamiento y en forma de escara es muy estable durante largo tiempo

No existe un tratamiento antiviral comprobado

Un plan de respuesta, junto con pautas específicas para este tipo de amenaza, se presenta en la página web de los CDC (www.cdc.gov/nip/smallpox) y se actualiza a intervalos regulares.

La vigilancia continua también incluye estudios de los poxvirus en animales (p. ej., viruela del búfalo, viruela de los simios) que son un tanto similares antigénicamente al virus de la viruela. Algunos virólogos tienen la legítima preocupación de que un poxvirus animal, como la viruela de los simios, pudiese mutar hasta adquirir elevada virulencia para los seres humanos: otro recordatorio de que la complacencia puede ser peligrosa.

Los poxvirus animales pueden constituir una amenaza futura

PATOGÉNESIS

Como grupo, los ortopoxvirus causan un efecto sorprendente en la función macromolecular de la célula hospedadora (huésped), conduciendo a un cambio de la síntesis de proteínas celulares a la síntesis de proteínas virales, modificaciones en la permeabilidad de la membrana celular y citólisis. En el citoplasma es posible observar inclusiones eosinofílicas, denominadas **cuerpos de Guarnieri**. También se sintetizan múltiples proteínas virales, como la proteína reguladora del complemento y otros factores que pueden interferir con la inducción o actividades de diversas citocinas de la célula mononuclear hospedadora. Esto inhabilita las defensas del hospedador que son importantes para el control inicial de la infección.

Tienen un profundo efecto sobre la síntesis de proteínas de la célula hospedadora

Las proteínas virales socavan las defensas del hospedador

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES Y DIAGNÓSTICO

El periodo de incubación de la viruela es, en general, de 12 a 14 días, aunque en casos fulminantes ocasionales pueden ser tan breves como de 4 a 5 días. El inicio típico es abrupto, con fiebre, escalofríos y mialgia, seguidos de erupción cutánea 3 o 4 días después. La erupción cutánea evoluciona a papulovesículas firmes que adquieren apariencia de pústulas a lo largo de 10 a 12 días y después forman costras que sanan lentamente. Sólo se desarrolla un conjunto de lesiones (todas en la misma etapa de evolución); estas lesiones son más prominentes en la cabeza y extremidades (**figura 11-4**). Algunos casos son drásticos, con una erupción hemorrágica (viruela "fulminante"). El resultado puede ser la muerte debida a la abrumadora infección viral primaria o por superinfección bacteriana. Los métodos diagnósticos utilizan raspado de las vesículas e incluyen cultivo, microscopio electrónico, difusión en gel y reacción en cadena de la polimerasa.

Erupción cutánea en una sola etapa

Los raspados de las vesículas se emplean para el diagnóstico

PREVENCIÓN

El primer paso que se tomó hacia la prevención moderna y erradicación final de la viruela puede adjudicarse a Edward Jenner, quien observó que las ordeñadoras que desarrollaban en las manos lesiones insignificantes debidas a la viruela bovina parecían inmunes a la viruela. En 1798 publicó evidencia de que la inoculación deliberada de individuos con material obtenido de la viruela bovina podía protegerlos contra una posterior infección por viruela. El concepto de la vacunación evolucionó en forma gradual, con el uso moderno del virus vivo vaccinia, un poxvirus de origen desconocido que analizaremos después, el cual produce inmunidad específica.

La vacuna de Jenner empleaba virus de viruela bovina

FIGURA 11-4. Acercamiento de las lesiones faciales producidas por la viruela durante la primera semana de la enfermedad.

VACCINIA

El virus vaccinia se relaciona en sentido serológico con la viruela, aunque su origen exacto es desconocido. Algunos virólogos consideran que es un virus recombinante derivado de la viruela humana y de la viruela bovina, y otros sugieren que se originó a partir de la viruela equina. En general, este virus se propaga por inoculación dérmica de los becerros, y el líquido vesicular ("linfa") resultante se liofiliza y se emplea como vacuna de virus vivos en humanos. La vacuna se inocula en la epidermis y produce una lesión localizada que indica una inmunización exitosa. La lesión se vuelve vesicular, luego pustular y finalmente forma costra y sana en el curso de 10 a 14 días. A veces la lesión local es intensa y se acompaña de síntomas sistémicos, como fiebre, erupción cutánea y linfadenopatía. Los pacientes inmunocomprometidos pueden experimentar reacciones graves, como vaccinia progresiva. La inmunidad a la viruela producida por el virus vaccinia decae con rapidez luego de tres años y la duración de la inmunidad a largo plazo más allá de ese tiempo es incierta.

Su origen es desconocido
La vacunación produce fuertes reacciones locales
Se han observado reacciones graves en pacientes inmunocomprometidos
La inmunidad decae luego de tres años

Ha habido un resurgimiento del interés científico en este virus como posible vector para la inmunización activa contra otras enfermedades, como la hepatitis B, el herpes simple e incluso el virus de inmunodeficiencia humana. Se ha mostrado que las secuencias génicas que codifican proteínas inmunogénicas específicas de otros virus pueden insertarse en el genoma del virus vaccinia, con expresión subsiguiente en las replicaciones del virus. Por ejemplo, una cepa recombinante de vaccinia que porta la secuencia génica para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg) puede infectar a las células, conducir a la producción de HbsAg y estimular la respuesta de anticuerpos en su contra. En teoría, se podrían empacar en un solo virus vaccinia apto las secuencias de genes que codifican una variedad de antígenos, lo cual permitiría la inmunización simultánea activa contra múltiples agentes. Se ha sugerido que otros poxvirus de origen animal o aviario, como la viruela de los canarios, podrían ser vectores más seguros, pero eficaces, para emplearlos con humanos. Falta por ver si estos abordajes se aplicarían en forma rutinaria a la medicina clínica.

El virus vaccinia produce interés como mecanismo para transportar las proteínas inmunogénicas de otros virus

VIRUELA DE LOS SIMIOS

El principal reservorio de la viruela de los simios está en los roedores de África Occidental, no en los monos. Por otra parte, otros dos virus africanos clasificados dentro del género *Yatapoxvirus* (tanapox y yabapox) tienen como reservorio principal a los primates subhumanos. Lo que tienen en común los tres virus es que pueden contagiarse a los seres humanos por contacto directo, produciendo enfermedades en general leves que, en los casos más intensos, pueden confundirse con la viruela.

En 2003, cuando menos 34 casos de viruela de los simios en humanos ocurrieron en la zona del Medio Oeste de EUA. No hubo muertes como consecuencia. Las fuentes de contacto fueron perritos de las praderas enfermos que se habían comprado como mascotas y que habían estado albergados junto con diversos roedores exóticos importados de Ghana. La transmisión directa a los humanos ocurrió por contacto estrecho con los animales enfermos. El contagio entre humanos de cualquiera de estos virus llega a ocurrir, pero con una eficiencia mucho menor que con el virus de la variola.

La viruela de los simios y otros poxvirus animales puede transmitirse a los humanos por contacto estrecho con animales
La enfermedad puede parecerse a la viruela

MOLUSCO CONTAGIOSO

El molusco contagioso es una enfermedad cutánea benigna de los humanos que se transmite por contacto directo con células contagiadas. En general se adquiere por inoculación en diminutas abrasiones en la piel; los sucesos que conducen comúnmente a la transmisión incluyen juegos físicos intensos en regaderas y albercas, compartir toallas y contacto sexual. Los pacientes con SIDA son en especial propensos a desarrollar lesiones extensas.

La transmisión es por contacto directo con la piel

Después de un periodo de incubación de 2 a 8 semanas se desarrollan en la epidermis lesiones nodulares, pálidas y firmes (semejantes a perlas) que en general miden de 2 a 10 mm de diámetro. Estas lesiones son indoloras y con una apariencia umbilicada (**figura 11-5**). Es posible que el poro al centro de cada lesión produzca un material caseoso. El traumatismo local puede causar la propagación de las lesiones en el área cutánea involucrada. Las lesiones no

FIGURA 11-5. Varias lesiones papulares de molusco contagioso en el rostro de un paciente con SIDA. La lesión de mayor tamaño (cerca del ojo) está elevada y es carnosa y ligeramente umbilicada. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Shwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

se asocian con síntomas sistémicos y desaparecen en 2 a 12 meses sin tratamiento. En caso de que se desee, el tratamiento específico es en general por medio de curetaje o remoción cuidadosa del núcleo central mediante extracción con fórceps.

Las lesiones indoloras producen material caseoso

Los datos patológicos, que se limitan a la epidermis, incluyen hiperplasia, degeneración globosa y acantosis. El diagnóstico, que se realiza con bases clínicas, puede confirmarse por medio de demostración de inclusiones citoplásmicas eosinofílicas grandes (cuerpos de molusco) en las células epiteliales superficiales afectadas (**figura 11-6**).

Los cuerpos de molusco en el citoplasma son diagnósticos

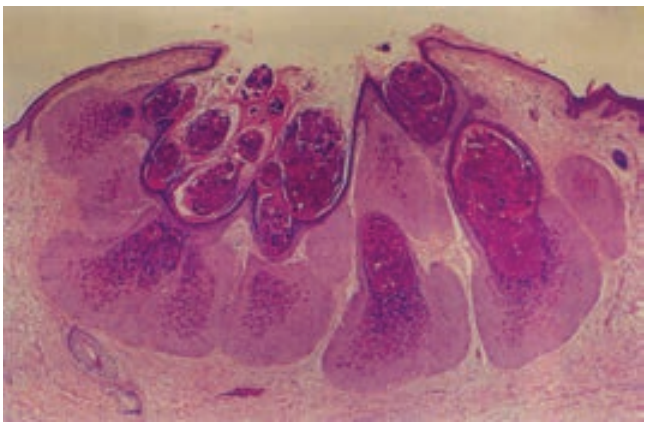


FIGURA 11-6. Molusco contagioso de la piel. El epitelio tiene una hendidura en forma de cráter con lóbulos invertidos de queratinocitos que contienen inclusión eosinofílica. El epitelio en el borde de la lesión está levantado (tinción de hematoxilina-eosina, × 40). (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

ECTIMA CONTAGIOSO (orf)

El ectima contagioso es una infección en humanos producida por un parapoxvirus de ovejas y cabras. Los sinónimos para la infección en animales incluyen dermatitis pustular contagiosa, orf (que es un antiguo término sajón), ectima pustular y "boca costrosa". En general, los seres humanos adquieren la infección por contacto cercano con animales infectados e inoculación accidental por cortaduras o abrasiones en la mano o muñeca. La lesión cutánea típica es solitaria; comienza como una vesícula y evoluciona a una masa nodular que finalmente desarrolla necrosis central (**figura 11-7**). En ocasiones se presenta linfadenopatía. La diseminación es poco común. La lesión tiene una duración promedio de 35 días, seguida de resolución completa. En general el diagnóstico se hace con base en la apariencia clínica y antecedentes laborales. Es posible realizar confirmación serológica o examen de la lesión por medio de microscopio electrónico, pero rara vez es necesario.

Son lesiones cutáneas vesiculares observadas en pastores de ovejas o cabras

NÓDULOS DE LOS ORDEÑADORES Y VIRUELA BOVINA

Los nódulos de los ordeñadores (seudoviruela bovina) constituyen una enfermedad cutánea del ganado producida por parapoxvirus que es diferente de la viruela bovina y que puede causar infecciones cutáneas locales parecidas a las del ectima contagioso en seres humanos expuestos. Es posible que las lesiones sanen en 4 a 8 semanas. No existe inmunidad cruzada con la viruela bovina. En la actualidad, la viruela bovina es muy poco frecuente en EUA. Produce una erupción vesicular en las ubres de las vacas y lesiones vesiculares cutáneas similares, casi siempre localizadas, en personas expuestas al virus en forma accidental.

La infección localizada se adquiere por contacto directo con bovinos

FIGURA 11-7. Placa hendida y blanda en la superficie dorsal de la mano característica del ectima contagioso, una infección por parapoxvirus que se transmite por contacto con ovejas y cabras. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

ESTUDIO DE CASO

UNA SECUELA DE LA GUERRA

Un soldado de 22 años regresó a casa luego de una misión de seis meses en la frontera nororiental de Afganistán. El área consistía en pequeños pueblos dispersos donde las principales actividades incluían la crianza de ovejas y cabras, junto con el cultivo de amapola.

Al llegar, se encontró que este hombre tenía fiebre de 38.5 °C y cefalea. Los síntomas persistieron y para el tercer día de enfermedad comenzaron a aparecer lesiones cutáneas papulopustulares sobre el rostro y parte superior del pecho.

Los datos de laboratorio incluyeron una leve leucocitosis (11 000/mm^3), pero ninguna otra anormalidad.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de las siguientes es la causa **menos** probable de la enfermedad de este hombre?

A. Vaccinia
B. Variola menor
C. Viruela bovina
D. Viruela de los simios
E. Variola mayor

■ ¿En la actualidad cuál es el aspecto más importante de la transmisión de la viruela?

A. De animal a humano
B. Humano a humano
C. Portación asintomática humana
D. Evolución de un virus mutante
E. Contacto con roedores

■ El virus vaccinia tiene los siguientes atributos, **excepto**:

A. Puede causar grave enfermedad localizada o diseminada.
B. Es un virus vivo atenuado de la viruela.
C. Puede inducir inmunidad que dura sólo unos cuantos años.
D. Se ha utilizado durante más de 200 años.
E. Es posible insertar en su genoma secuencias génicas de otras proteínas virales

RESPUESTAS

1(C), **2**(B), **3**(B)

CAPÍTULO 12

Enterovirus

Ann Arbor. El día de hoy, el mundo se enteró de que sus deseos por encontrar un arma efectiva en contra de la polio paralítica se habían hecho realidad.

—*The New York Times*, 12 de abril, 1955

Los enterovirus constituyen un subgrupo importante de pequeños virus RNA (picornavirus) que se transmiten por vía fecal-oral y que fácilmente infectan el tracto intestinal, donde pueden diseminarse hasta ocasionar enfermedades paralíticas, meningitis aséptica leve, exantemas, miocarditis, pericarditis y enfermedades febriles no específicas. Los enterovirus humanos y animales son ubicuos y se han encontrado en todas partes del mundo. Su nombre se deriva de su capacidad para infectar los tejidos epiteliales y linfoides del tracto intestinal y excretarse en heces. Estos virus incluyen a los poliovirus, coxsackievirus, echovirus, parechovirus y a otros agentes que comúnmente se han designado como enterovirus. A lo largo de los años, se ha dado una renumeración y reclasificación dentro de los subgrupos, primordialmente a causa de los análisis avanzados de secuenciación genética.

Este conjunto de virus, que tienen muchas características en común, se abordarán como grupo en primera instancia. Algunas de las características especiales de serotipos importantes se discutirán con mayor detalle más adelante en este mismo capítulo.

ENTEROVIRUS: CARACTERÍSTICAS GRUPALES

Virología

MORFOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

Como grupo, los enterovirus son viriones desnudos extremadamente pequeños (22 a 30 nm de diámetro) de simetría icosaédrica. Poseen un RNA positivo de cadena única y una cápside formada por 60 copias de cuatro proteínas no glucosiladas (VP1, VP2, VP3, VP4). En el capítulo 13 (figura 13-1) se muestra la estructura viral de un miembro de los picornavirus. Su replicación y ensamblaje se dan exclusivamente en el citoplasma celular; un ciclo infeccioso se puede llevar a cabo en un espacio de seis a siete horas. Esto da por resultado la interrupción de la síntesis de proteínas de la célula hospedadora (huésped) y de la lisis celular ante la liberación de la nueva progenie infecciosa. El ciclo de replicación se muestra en la **figura 12-1**. Los picornavirus ingresan en la célula hospedadora a través de la endocitosis mediada por receptores (viropexis) después de la interacción de una proteína de la superficie viral con un receptor específico de la célula hospedadora. Después de la remoción de la proteína de cápside se lleva a cabo la denudación y se libera el genoma RNA viral positivo, que actúa como mRNA, en el citoplasma. El mRNA genómico viral se traduce en una poliproteína que se procesa hasta formar proteínas maduras, incluyendo una RNA polimerasa RNA-dependiente. La RNA polimerasa RNA-dependiente dirige tanto la transcripción del mRNA como la síntesis del RNA genómico a través de intermediarios RNA-negativos. Después de la síntesis de las proteínas virales, el RNA genómico se empaqueta en los viriones progenie que se ensamblan en el citoplasma y se liberan al morir la célula. ::: viropexis, pág. 97

Virus pequeños de RNA de cadena sencilla
La replicación y ensamblaje se llevan a cabo en el citoplasma

A diferencia de los rinovirus, que también son miembros de la familia picornavirus, los enterovirus son resistentes a un pH ácido (hasta de 3.0); sin duda, esta característica ayuda a garantizar su supervivencia durante su paso a través del estómago hacia los intestinos. Los enterovirus también son resistentes a muchos desinfectantes comunes tales como alcohol al 70%, fenólicos sustituidos, éter y diversos detergentes que con facilidad inactivan a la mayoría de los virus con envoltura. Resultan efectivos los agentes químicos como el formaldehído al 0.3% o el cloro residual libre a 0.3 a 0.5 ppm. Pero, si hay cantidades suficientes de sedimentos orgánicos adicionales, el virus puede quedar protegido y sobrevivir por largos periodos.

Resistentes al ácido, a los detergentes y a muchos desinfectantes
El formaldehído y el hipoclorito son activos contra los enterovirus

Algunos de los serotipos de enterovirus comparten antígenos comunes, pero no existen relaciones serológicas significativas entre las clases principales que se reconocen en la actualidad y que se listan en el **cuadro 12-1**. Se presentan variaciones genéticas dentro de cepas específicas, así como mutaciones que exhiben desviaciones

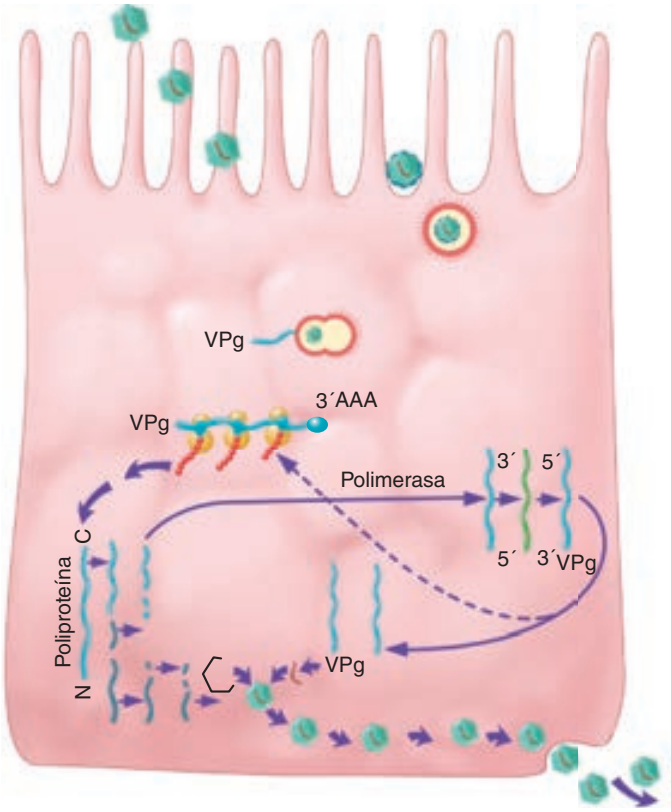


FIGURA 12-1. Ciclo de replicación de los picornavirus.
Vpg, genoma proteico viral.

antigénicas y en la actualidad se reconocen tropismos alterados para tipos celulares específicos. Se sabe que los poliovirus, que son el prototipo de enterovirus más extensamente estudiado, cuentan con epítopes en tres proteínas estructurales de superficie (VP1, VP2 y VP3) que inducen anticuerpos neutralizantes tipoespecíficos. En general, tal parece ser el caso para todos los enterovirus; por lo normal, la identificación definitiva de los aislados requiere de pruebas de neutralización o de análisis moleculares.

Se presentan mutaciones y desviaciones antigénicas

Los anticuerpos contra las proteínas superficiales neutralizan la infectividad

CUADRO 12-1 Enterovirus humanos

CLASE	NÚMERO DE SEROTIPOS[a]
Poliovirus	3
Coxsackievirus	
Grupo A	23
Grupo B	6
Echovirus	26
Parechovirus	4
Enterovirus	4

[a] Los enterovirus de más reciente descubrimiento, que presentan superposiciones en cuanto a sus características biológicas, se identifican numéricamente (tipos 68-71). Cuatro de los 30 serotipos numerados de echovirus se han reclasificado; pero los restantes retienen su número original de serotipo (p. ej., echovirus 30).

CULTIVO EN EL LABORATORIO

La mayoría de los enterovirus se pueden aislar en cultivos celulares de primates (humanos o monos) y muestran efectos citopáticos característicos. Algunas cepas, en particular diversos serotipos de coxsackievirus A, se detectan con mayor facilidad mediante la inoculación de ratones neonatos. De hecho, el ratón neonato es una de las bases para la clasificación original de los grupos A y B de coxsackievirus.

Los coxsackievirus del grupo A ocasionan principalmente un efecto inflamatorio y necrótico generalizado en los músculos esqueléticos que conduce a una parálisis flácida y muerte. Una inoculación similar de coxsackievirus del grupo B ocasiona encefalitis, que produce espasticidad y, a veces, convulsiones. Otros enterovirus rara vez tienen un efecto adverso sobre los ratones a menos que primero se utilicen procedimientos especiales de adaptación. Los enterovirus de numeración más elevada (tipos 68-71), que tienen características variables superpuestas en cuanto a desarrollo y hospedadores, se han clasificado por separado.

Desarrollo de algunos en cultivos de células de primates

Los virus Coxsackie A y B tienen efectos distintos sobre ratones neonatos

Enfermedades enterovirales

CÁPSULA CLÍNICA

Las infecciones por enterovirus pueden producir una gran diversidad de padecimientos clínicos. Algunos causan enfermedades paralíticas que pueden persistir de forma permanente (una característica típica de los poliovirus), inflamación aguda de las meninges con o sin afectación de los tejidos cerebrales o medulares, o enfermedades tipo sepsis en recién nacidos. También se han observado efectos inflamatorios en otros sitios, como en pulmones, pleura, corazón y piel, a menudo sin un compromiso concomitante o precedente del sistema nervioso central (SNC). A veces, las infecciones pueden dar por resultado procesos patológicos crónicos y activos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los humanos son el principal hospedador natural para los poliovirus, coxsackievirus y echovirus. Existen enterovirus que afectan a otros animales con rangos limitados de hospedadores que no parecen extenderse a las personas.

Por otra parte, se han aislado virus que se cree que son idénticos o relacionados con los enterovirus humanos a partir de perros y gatos. Es debatible si estos agentes ocasionan enfermedades en dichos animales y no hay evidencia de propagación de animales a humanos.

Los animales no participan en la enfermedad humana

Los enterovirus tienen una distribución mundial y son comunes las infecciones asintomáticas. La proporción de personas infectadas que desarrollan una enfermedad varía entre 2 y 100%, dependiendo del serotipo o cepa implicada y de la edad del paciente. Son comunes las infecciones secundarias en el hogar y alcanzan hasta 40 a 70%, dependiendo de factores tales como el tamaño de la familia, hacinamiento y condiciones sanitarias.

La proporción de infecciones asintomáticas varía según la cepa

En ciertos años, algunos serotipos emergen como cepas epidémicas dominantes; luego pueden menguar, sólo para reaparecer en forma epidémica años después; por ejemplo, el echovirus 16 fue una causa importante de brotes en el este de EUA en 1951 y 1974. El coxsackievirus B1 fue común en 1963; el echovirus 9 en 1962, 1965, 1968 y 1969; y el echovirus 30 en 1968 y 1969. La emergencia de serotipos dominantes es impredecible de año a año. Todos los enterovirus muestran una predilección estacional en climas templados; por lo normal se observan epidemias durante los meses de verano y otoño. En climas subtropicales y tropicales, la transmisión puede ocurrir a lo largo del año.

Las cepas epidémicas dominantes desaparecen y resurgen

Mayor prevalencia durante el verano y el otoño en climas templados

Se considera que la transmisión fecal-oral directa o indirecta es la vía de propagación más común. Después de la infección, el virus persiste en la orofaringe de una a cuatro semanas y puede depurarse por heces durante 1 a 18 semanas. Así, en ocasiones, el agua contaminada por productos del drenaje, los alimentos contaminados por heces o la transmisión pasiva por insectos vectores (moscas, cucarachas) pueden ser las fuentes de infección. Sin embargo, de manera más común, la transmisión es directa de persona a persona. Este modo de transmisión se sugiere por las altas tasas de infección que se observan entre los niños pequeños, cuyas prácticas de higiene tienden a ser menos que óptimas, y en hogares hacinados. Cerca de dos tercios de todos los aislados provienen de niños de nueve años de edad y menores.

La transmisión fecal-oral, persona a persona, se correlaciona con su predominancia en niños

Los periodos de incubación varían, pero son frecuentes los intervalos relativamente cortos (2 a 10 días). A menudo, la enfermedad se observa de manera concurrente en más de un miembro de familia y las características clínicas varían dentro del mismo hogar.

En forma típica, los periodos de incubación son breves

PATOGÉNESIS

La unión inicial de un enterovirus a la superficie celular por lo común se lleva a cabo entre una proteína de unión en una configuración de "cañón" sobre la superficie del virión y los receptores celulares que pertenecen a la superfamilia genética de las inmunoglobulinas. Estos receptores se mapean en el cromosoma 19. Se ha identificado un receptor distinto que pertenece a las moléculas de adhesión del grupo de las integrinas para al menos un serotipo de echovirus. Después de la unión, el virión se ve envuelto por la membrana celular y su RNA se libera al interior del citoplasma celular, donde se liga a los ribosomas e inicia la síntesis de proteínas. Los nuevos viriones sintetizados se liberan por lisis para propagarse a otras células.

La unión inicial conecta proteínas de la superficie viral con receptores de la superficie celular

Los receptores del hospedador posiblemente se relacionen con las familias de las inmunoglobulinas o las integrinas

Después de la replicación primaria en las células epiteliales y tejidos linfoides en los tractos respiratorio superior y gastrointestinal superior, puede presentarse la difusión virémica a otros sitios. Los órganos blanco potenciales varían según la cepa viral y su tropismo, pero pueden incluir al SNC, corazón, endotelio vascular, hígado, páncreas, pulmones, gónadas, musculatura esquelética, tejido sinovial, piel y membranas mucosas. Los hallazgos histopatológicos incluyen necrosis celular e infiltrados inflamatorios de células mononucleares; en el SNC, las células inflamatorias se localizan de manera más prominente en sitios perivasculares. Se piensa que el daño hístico inicial puede deberse al ciclo lítico de la replicación viral; luego puede presentarse una propagación secundaria a otros sitios. Por lo general, la viremia es indetectable para el momento en que aparecen los síntomas, y la terminación de la replicación viral parece correlacionarse con la aparición de anticuerpos neutralizantes circulantes, interferón y la infiltración de células mononucleares en el tejido infectado. La respuesta dominante inicial de los anticuerpos es por medio de la inmunoglobulina M (IgM), que por lo normal disminuye de 6 a 12 semanas después del inicio para verse reemplazada de manera progresiva por un aumento de anticuerpos IgG específicos. El papel importante de los anticuerpos en la finalización de la infección, demostrado en los modelos murinos de infección por coxsackievirus del grupo B, se ve sustentado por la observación de la persistencia de replicación de los echovirus y poliovirus en pacientes con inmunodeficiencias de tipo humoral.

La replicación inicial en las células epiteliales y linfoides se sigue por la difusión virémica

El daño por lisis celular se localiza en sitios perivasculares

La respuesta de anticuerpos detiene la replicación

Aunque el daño hístico agudo inicial puede deberse a los efectos líticos del virus sobre las células, es posible que las secuelas secundarias estén inmunológicamente mediadas. Por lo general, la poliomielitis, enfermedad diseminada neonatal, meningitis aséptica, encefalitis y enfermedades respiratorias agudas ocasionadas por enterovirus, que se piensa representan infecciones líticas primarias, se pueden identificar por medios rutinarios de aislamiento viral y por la determinación de cambios en los títulos de anticuerpos específicos. Por otra parte, síndromes como miopericarditis, nefritis y miositis se han asociado con enterovirus principalmente a causa de evidencia serológica y epidemiológica. En muchos de estos casos, el aislamiento viral es la excepción más que la regla. La patogénesis de estas últimas enfermedades no queda clara; sin embargo, las observaciones sugieren que la fase infecciosa aguda del virus puede ser leve o subclínica y a menudo remite para el momento en que la enfermedad clínica se vuelve patente. La enfermedad podría representar una respuesta inmunológica del hospedador al daño hístico ocasionado por el virus o a los antígenos virales o inducidos por el virus que persisten en los tejidos afectados.

En la miocarditis experimental por coxsackievirus del grupo B, las células mononucleares inflamatorias (monocitos, linfocitos asesinos naturales) parecen representar un papel más prominente que el anticuerpo en la detención de la infección, y la persistencia de la inflamación después de la desaparición de virus o antígeno viral infeccioso detectables parece estar mediada por linfocitos T citotóxicos. Los hallazgos experimentales han llevado a otra hipótesis en cuanto a los mecanismos patogénicos denominada **mímica**

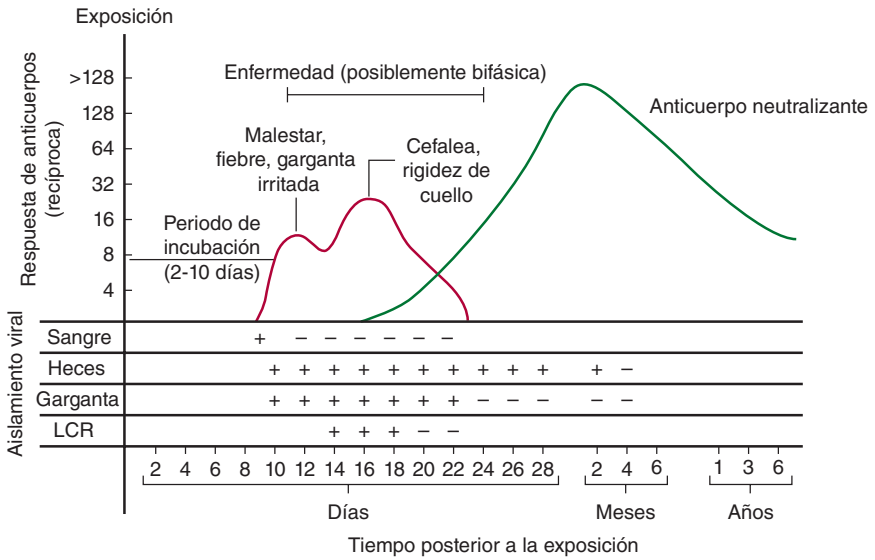


FIGURA 12-2. Respuesta de los anticuerpos y aislamiento viral de diversos sitios en un caso típico de infección enteroviral.

molecular. La mejor manera de concebirla es como forma de respuesta autoinmunitaria inducida por virus. Se sabe que, en ocasiones, los tejidos del hospedador comparten una pequeña secuencia de péptidos de los epítopes virales. Así, una respuesta inmunitaria producida por el virus también puede generar anticuerpos o linfocitos efectores citotóxicos de reactividad cruzada que reconocen los determinantes compartidos localizados en las células hospedadoras. Por ejemplo, se ha mostrado que un anticuerpo monoclonal dirigido en contra de un sitio de neutralización de un virus Coxsackie del grupo B también reacciona de manera poderosa en contra de las células normales del miocardio. ::: mímica molecular, pág. 122

Además de los efectos líticos del virus, existen probables manifestaciones inmunopatológicas

La enfermedad puede presentarse después de la infección aguda

La miocarditis por coxsackievirus B puede relacionarse con anticuerpos de reactividad cruzada de inducción viral

INMUNIDAD

La infección por un serotipo específico en un hospedador inmunológicamente normal se sigue de una respuesta humoral de anticuerpos, que a menudo puede detectarse por métodos de neutralización años después (**figura 12-2**). Hay una relativa inmunidad a la reinfección por el mismo serotipo; sin embargo, sí se ha informado de reinfección que por lo general produce infección subclínica o enfermedad leve.

La inmunidad es serotipo-específica

Aspectos clínicos

DIAGNÓSTICO

En la actualidad, se está utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa y amplificación de DNA complementario (RT-PCR) con cada vez más frecuencia para detectar las secuencias RNA enterovirales en tejidos y líquidos corporales, con lo que se ha potenciado enormemente la sensibilidad y velocidad de los diagnósticos. De manera alternativa, se pueden utilizar los métodos clásicos de aislamiento viral. Las desventajas de este último abordaje son un mayor tiempo de detección (3 a 10 días contra varias horas para la RT-PCR) y una menor sensibilidad; una ventaja es que los aislados virales se pueden caracterizar antigénica y genéticamente aún más y con mayor facilidad.

La RT-PCR aumenta la velocidad y sensibilidad diagnóstica

En los síndromes agudos ocasionados por enterovirus, el diagnóstico se establece con mayor facilidad por medio de la detección del virus en frotis faríngeos, frotis de heces* o rectales,* líquidos corporales (transpuestos) y, en ocasiones, tejidos. La viremia puede ser no detectable cuando aparecen los síntomas. Cuando existe afectación del SNC, las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) tomadas durante la fase aguda de la enfermedad pueden resultar positivas en 10 a 85% de los casos, dependiendo de la etapa de la enfermedad y del serotipo viral involucrado. Por lo general, la detección directa del virus a partir de tejidos afectados o de líquidos corporales en sitios cerrados (p. ej., pleura, articulaciones, pericardio o LCR) confirma el diagnóstico. La detección de un enterovirus a partir de una muestra faríngea es altamente indicativa de una asociación etiológica; por lo normal, el virus se encuentra presente en esta localización sólo en un periodo de entre dos días y dos semanas después de la infección. La detección del virus sólo en muestras fecales debe interpretarse con mayor cautela; la eliminación intestinal asintomática puede persistir hasta cuatro meses (figura 12-2).

El aislamiento viral a partir de la faringe o de un espacio cerrado es significativo

La eliminación por heces es prolongada

No obstante, con frecuencia, este método es costoso y engorroso y requiere de una cuidadosa selección de serotipos para utilizarse en los antígenos. Rara vez resultan de utilidad las interpretaciones cuantitativas de títulos de anticuerpos en muestras de suero únicas

* La RT-PCR no se aplica de manera rutinaria a estas muestras.

debido al amplio rango de volúmenes de distintos serotipos que se pueden hallar entre individuos sanos.
Por lo general, el serodiagnóstico resulta impráctico

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Ninguno de los fármacos antivirales aprobados actualmente disponibles ha resultado ser efectivo para tratamiento o profilaxis de infecciones por enterovirus. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Las vacunas para la prevención de infecciones por poliovirus se discuten más adelante en el presente capítulo. Aunque se recomienda la adecuada eliminación de las heces y una higiene personal meticulosa, las medidas habituales de cuarentena o aislamiento son relativamente ineficaces para controlar el contagio de los enterovirus a la familia o comunidad.
Los factores higiénicos dificultan la prevención del contagio

ENTEROVIRUS: GRUPOS ESPECÍFICOS

Poliovirus

Polio

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, los enterovirus de mayor importancia son los tres serotipos de poliovirus (tipos 1, 2 y 3). De inicio, surgieron como causas importantes de enfermedad en países desarrollados con climas templados durante la última parte del siglo XIX y han adquirido cada vez mayor significación en otros sitios a medida que mejoran las condiciones de vida en los países en desarrollo. Esta situación un tanto paradójica se relaciona con el hecho de que el riesgo de enfermedades paralíticas derivadas de la infección aumenta con la edad. La mejoría de las condiciones sanitarias tiende a impedir la propagación del virus; así, es posible que los individuos no se infecten en su temprana infancia sino más tarde en la vida, cuando existen mayores probabilidades de parálisis.
El riesgo de parálisis por infección aumenta con la edad

PATOGÉNESIS

En el capítulo 7 (figura 7-1) se muestra el diagrama esquemático de la patogénesis del poliovirus. Los poliovirus se transmiten por vía fecal-oral. El virus ingresa en la orofaringe y se multiplica en la mucosa, se elimina en secreciones orales y deglute para después multiplicarse en el intestino. Después de la replicación primaria en las células epiteliales y tejidos linfoides de los tractos respiratorio y gastrointestinal superiores, la viremia se extiende a otros sitios. El tropismo particular de los poliovirus para el SNC, al que normalmente llegan al traspasar la barrera hematoencefálica, posiblemente se vea favorecido por la dilatación refleja de los capilares que irrigan los centros motores afectados del asta anterior del tallo encefálico o médula espinal. Una vía alterna es a través de los axones o de las vainas perineurales de los nervios periféricos. Las neuronas motoras son en particular vulnerables a la infección y a grados variables de destrucción neuronal. Los hallazgos histopatológicos en el tallo encefálico y la médula espinal incluyen necrosis neuronal y "manguitos" perivasculares por infiltración de células mononucleares, primordialmente linfocitos (**figura 12-3**). ::: patogénesis de los poliovirus, pág. 111
Tropismo al SNC por vía sanguínea o de nervios periféricos
Destrucción de neuronas

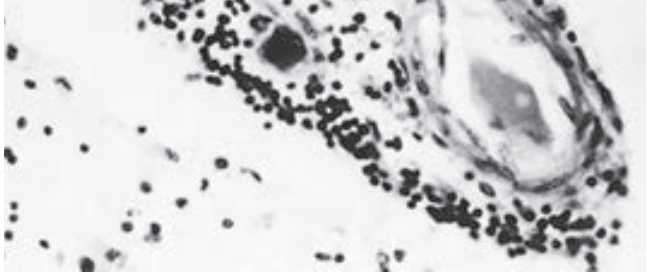


FIGURA 12-3. Corte de médula espinal de un caso fatal de poliomielitis que muestra la reacción inflamatoria perivenosa con células mononucleares. (Cortesía del Dr. Peter C. Johnson.)

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La mayoría de las infecciones (alrededor de 90%) son del todo subclínicas o tan leves que no llaman la atención. Cuando sí se desarrolla la enfermedad, el periodo de incubación varía de 4 a 35 días, pero por lo normal se da entre 7 y 14 días. Se pueden observar tres tipos de enfermedad; la poliomielitis abortiva es una enfermedad febril no específica de 2 a 3 días de duración sin señales de localización en el SNC. La meningitis aséptica (poliomielitis no paralítica) se caracteriza por señales de irritación meníngea (rigidez de cuello, dolores y rigidez de la espalda) en adición a los signos de la poliomielitis abortiva; la recuperación es rápida y total, por lo normal al paso de unos días.

La poliomielitis paralítica se presenta en menos de 2% de las infecciones. Es el desenlace posible de mayor importancia de la infección y a menudo se ve precedido de un periodo de enfermedad leve, en ocasiones con dos o tres días intermedios libres de síntomas. Hay señales de irritación meníngea, pero el sello distintivo de la poliomielitis paralítica es una parálisis flácida asimétrica, sin pérdida sensorial significativa. El grado de compromiso varía en gran manera de un caso a otro; sin embargo, en su forma más grave, puede presentarse una parálisis completa de las cuatro extremidades o puede verse afectado el tronco encefálico, con parálisis de los pares craneales y de los músculos de la respiración (polio bulbar). El grado máximo de afectación es evidente a los pocos días de la primera parálisis. De allí en adelante, a medida que las neuronas parcialmente dañadas recuperan su función, se inicia la recupera-

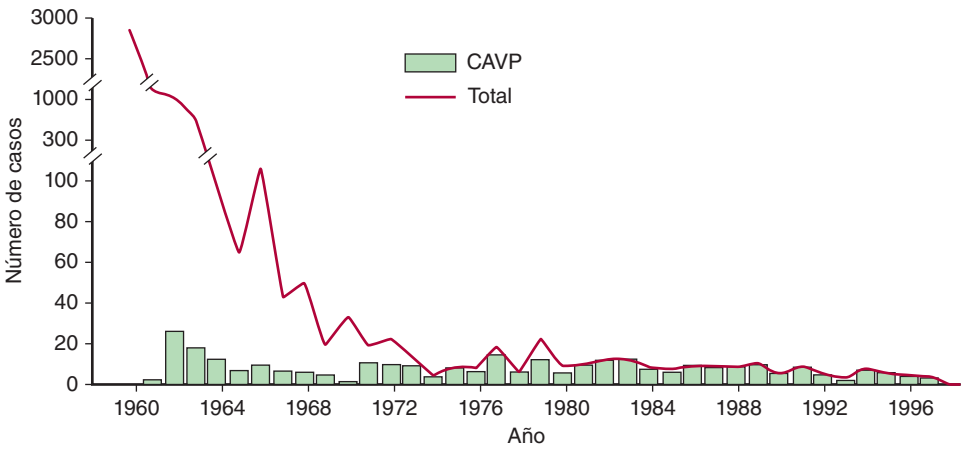


FIGURA 12-4. Número total de casos reportados de poliomielitis paralítica y número de casos reportados asociados con la vacuna (CAVP) –EUA, 1950-1999. (Del Centers for Disease Control and Prevention, 2000.)

ción, que puede prolongarse hasta seis meses; la parálisis que persiste después de este periodo es permanente.

Las poliomielitis subclínica y abortiva son comunes

La meningitis aséptica presenta una rápida recuperación

La poliomielitis paralítica se manifiesta con parálisis flácida sin pérdida sensorial

La recuperación de la función se prolonga hasta seis meses

PREVENCIÓN

En la actualidad, hay dos tipos de vacuna disponibles contra el polio: la vacuna de polio inactivada y la vacuna oral con virus vivos atenuados. Cada una contiene los tres serotipos.

La vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) se introdujo en 1955; su uso se asoció con una disminución espectacular en los casos paralíticos (**figura 12-4**). La vacunación es por medio de inyección subcutánea. La vacunación primaria con tres dosis de la VPI potenciada actual (dos dosis con 6 a 8 semanas de separación y la tercera 8 a 12 meses después) produce respuestas de anticuerpos en más de 98% de los receptores. El producto actual se considera seguro, sin efectos secundarios adversos significativos. La vacuna inactivada (Salk) se utiliza en muchos países, incluyendo EUA.

La vacuna antipoliomielítica oral (VPO) se compone de virus vivos atenuados que se han sometido a pases seriados en cultivos celulares de primates humanos y subhumanos. La VPO se aprobó en EUA por primera vez en 1963. La vacuna se administra por vía oral como serie primaria de tres dosis (las primeras dos dosis normalmente con 6 a 8 semanas de separación y la tercera dosis de 8 a 12 meses después) y produce anticuerpos contra los tres serotipos en más de 95% de los receptores; estos anticuerpos persisten durante varios años. Como en el caso de la VPI, se recomienda la aplicación de refuerzos para mantener niveles adecuados de anticuerpos. Al igual que los poliovirus silvestres, los virus de la VPO infectan y se replican en la orofaringe y tracto gastrointestinal y pueden propagarse a otras personas.

La vacuna viva (Sabin) se administra por vía oral (VPO)

El virus de la vacuna se replica y puede propagarse

Una de las desventajas de la VPO es el riesgo remoto de enfermedad paralítica asociada con la vacuna en algunos receptores o sus contactos dentro del hogar, incluyendo a personas inmunocomprometidas. Se calcula que la incidencia de poliomielitis paralítica asociada con la vacuna es de cerca de un caso por cada 2.4 millones de dosis aplicadas. Desde finales de 1999, se ha recomendado el uso exclusivo de la VPI para todas las inmunizaciones de rutina en EUA. La VPO se recomienda sólo bajo circunstancias especiales (p. ej., en un niño no vacunado que viajará a un área endémica en menos de cuatro semanas). También se utiliza en los programas de inmunización en países en que los virus silvestres siguen encontrándose en niveles endémicos elevados.

La poliomielitis asociada con la vacuna es un riesgo remoto con la VPO

En la actualidad, se prefiere la VPI en EUA

Desde 1979, no se han presentado casos de poliomielitis paralítica que se atribuyan a poliovirus silvestres adquiridos en forma autóctona en EUA. Sin embargo, se debe tener en mente que la importación de estas cepas puede suceder con facilidad a partir de áreas endémicas dentro de países en desarrollo. Una vez que se introduce en la comunidad, el virus se puede propagar con rapidez entre individuos susceptibles. Así, los programas continuos de inmunización son de importancia crítica para prevenir la diseminación de la enfermedad. En 1988, la Organización Mundial de la Salud se propuso erradicar la poliomielitis en todo el mundo para el año 2000. Hasta el momento, el progreso hacia esta meta se ha visto impedido a causa de los conflictos políticos y la pobreza extrema en muchas naciones subdesarrolladas de África, Asia y Medio Oriente.

Coxsackievirus y echovirus

EPIDEMIOLOGÍA

Los coxsackievirus y echovirus se encuentran ampliamente diseminados en todo el mundo. Su epidemiología y patogénesis son muy similares a las de los poliovirus. A diferencia de estos últimos, tienen una mayor tendencia a afectar las meninges y, de manera ocasional, el cerebro, pero sólo unos pocos como el enterovirus 71 afectan las células del asta anterior de la médula.

A menudo no afectan las neuronas motoras

Las consecuencias de las infecciones por estos agentes son altamente variables y se relacionan sólo en parte con el subgrupo y serotipo viral. Hasta 60% de las infecciones son subclínicas. El interés principal en estos agentes se deriva de su capacidad de provocar enfermedades más graves, lo que se vuelve más evidente durante las epidemias de infección por un agente en particular. Las infecciones

CUADRO 12-2 Síndromes clínicos y serotipos de enterovirus comúnmente asociados[a]

	COXSACKIEVIRUS		
SÍNDROME	**GRUPO A**	**GRUPO B**	**ECHOVIRUS, PARECHOVIRUS (PEV) Y ENTEROVIRUS (E)**
Meningitis aséptica, encefalitis	2, 4, 7, **9,** 10	1, **2, 3, 4, 5**	**4, 6, 9, 11, 16, 30,** E70, E71
Debilidad muscular y parálisis (enfermedades tipo poliomielitis)	7, **9**	2, 3, 4, 5	2, 4, 6, 9, 11, 18, 30, **E71**
Ataxia cerebelosa	2, 4, **9**	3, 4	4, 6, 9
Exantemas y enantemas	**4, 5, 6, 9, 10, 16**	2, 3, 4, 5	**2, 4, 5, 6, 9, 11, 16, 18, 25, E71**
Pericarditis, miocarditis	4, 16	**2, 3, 4, 5**	1, 6, 8, 9, 19
Mialgia epidémica (pleurodinia), orquitis	9	1, **2, 3, 4, 5**	1, 6, 9
Respiratorio	9, 16, **21,** 24	1, 3, 4, 5	**4, 9, 11,** 20, 25
Conjuntivitis	**24**	1, 5	7, **E70**
Enfermedad generalizada (lactantes)	—	1, **2, 3, 4, 5**	3, 6, 9, 11, 14, 17, 19, PEV3

[a] Los serotipos más a menudo asociados con el síndrome están en **negritas**.

no evidentes son comunes. Las manifestaciones de las enfermedades varían de leves a letales. El **cuadro 12-2** lista los síndromes y serotipos principales comúnmente asociados con cada una; sin embargo, existe una superposición considerable y no debería resultar sorprendente si un serotipo enteroviral que se encuentre en conexión con un síndrome específico difiere del más frecuentemente hallado.

La mayoría de las infecciones son subclínicas

Amplio rango de manifestaciones clínicas

MANIFESTACIONES

La meningitis aséptica es la enfermedad clínica más a menudo reconocida que se asocia con infecciones por enterovirus. Este síndrome puede ser leve y de remisión espontánea con una duración de entre 5 y 14 días; sin embargo, a veces se acompaña de encefalitis, lo que puede conducir a secuelas neurológicas permanentes.

La meningitis aséptica es el síndrome más común

La inflamación aguda del músculo cardiaco (miocarditis), de las membranas que lo cubren (pericarditis), o de ambas, puede ser el resultado de la infección por una variedad de agentes virales. Los coxsackievirus del grupo B son los enterovirus más frecuentemente implicados; por lo general, estas infecciones son autolimitantes pero pueden resultar fatales en la fase aguda (arritmias o insuficiencias cardiacas) o pueden progresar a una miocardiopatía dilatada crónica.

La miocarditis a menudo se asocia con coxsackievirus del grupo B

Es frecuente que los exantemas no se asocien con una inflamación del SNC. Pueden asemejarse a la rubéola, a la roséola infantil o a exantemas maculares o maculopapulares adenovirales, pero también pueden presentarse como lesiones vesiculares o tipo hemangioma. Un síndrome interesante es la fiebre aftosa, que normalmente afecta a los niños y se caracteriza por una erupción vesicular sobre las extremidades y dentro de la cavidad oral (**figura 12-5**). El virus Coxsackie A16 es el más a menudo implicado, pero otros, como el enterovirus 71, pueden ocasionar una enfermedad similar. Cuando se asocia con una infección por enterovirus 71, la enfermedad puede ser de especial gravedad, con encefalitis, debilidad permanente tipo polio de las extremidades e insuficiencia cardiorrespiratoria con frecuencia fatal. La herpangina es una enfermedad enantemática (que afecta las membranas mucosas) febril en la que se observan pequeñas vesículas o pápulas blancas (linfonodos) rodeadas por un halo rojo en las áreas del paladar posterior, faringe y amígdalas (**figura 12-6**); por lo común, esta enfermedad leve y autolimitante (una a dos semanas) se ha asociado con infección por diversos serotipos de coxsackievirus del grupo A.

Los exantemas pueden imitar a otras enfermedades

Infección del paladar y las amígdalas por herpangina

La mialgia epidémica (pleurodinia o enfermedad de Bornholm) se caracteriza por fiebre y el inicio repentino de un intenso dolor abdominal superior o torácico. El dolor puede verse agravado por el movimiento, como al respirar o toser, y puede persistir hasta 14 días. A menudo se ven implicados los coxsackievirus del grupo B.

Mialgia epidémica con dolor pleural

La enfermedad diseminada neonatal es una infección enteroviral generalizada y a menudo letal que se caracteriza por cambios patológicos en el corazón, cerebro, hígado y otros órganos.

FIGURA 12-5. Lesiones vesiculares de la fiebre aftosa.

FIGURA 12-6. Herpangina. Linfonodos y vesículas localizadas (principalmente rotas) en la orofaringe posterior.

Es evidente, si se analiza el cuadro 12-2, que el espectro de enfermedades producidas por estos virus es enorme y que muchas otras enfermedades también pueden ser el resultado de infecciones por este subgrupo. Las epidemias de queratoconjuntivitis hemorrágica aguda se asocian con el enterovirus 70 y se han descrito brotes localizados de enfermedades que se asemejan a la poliomielitis paralítica ocasionados por infecciones de enterovirus 71. Además, existe evidencia de que ciertos enterovirus, en especial los serotipos coxsackievirus del grupo B, de manera ocasional participan en la patogénesis de la diabetes mellitus insulinodependiente, artritis aguda, polimiositis y nefritis idiopática aguda. Se requiere de mayor investigación a fin de establecer si tales asociaciones son significativas.

ESTUDIO DE CASO

UN DOLOR DE CABEZA INTENSO

Una niña de dos años de edad que se encuentra en una visita de verano con sus abuelos en el Medio Oeste de EUA presenta irritabilidad, vómitos, febrícula y cefalea frontal en el curso de un par de días.

La exploración física únicamente revela rigidez del cuello, donde la paciente se resiste a los intentos por flexionarlo.

En seguida se realiza una punción lumbar a fin de descartar la posibilidad de una meningitis bacteriana. Los resultados del LCR son de 90 células/mm^3, 70% mononucleares, glucosa 60 mg/dL y proteína 45 mg/dL. La tinción de Gram arroja resultados bacterianos negativos.

PREGUNTAS

- ¿Cuál de las siguientes pruebas sería la más sensible y específica a esta etapa de la enfermedad?

A. Serología IgM-específica en LCR
B. Cultivos virales del LCR
C. RT-PCR del LCR
D. RT-PCR de una muestra de frotis rectal
E. Serología IgM-específica de suero

- Todas las siguientes son características comunes de los enterovirus en humanos *excepto*:

A. Picos estacionales en climas templados
B. Transmisión fecal-oral
C. Resistencia al alcohol al 70%
D. Replicación en el citoplasma celular
E. Reservorios animales

- Se encuentran disponibles tanto la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) como la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI). ¿En cuál de las siguientes situaciones se prefiere el uso de la VPO?

A. Vacunación infantil de rutina
B. Programas de inmunización masiva en áreas de endemicidad elevada de la poliomielitis
C. Inmunización adulta
D. Pacientes que están recibiendo terapia de inmunosupresión
E. Contactos familiares de pacientes inmunocomprometidos

RESPUESTAS

1(C), **2**(E), **3**(B)

CAPÍTULO 13

Virus de la hepatitis

La ictericia es una enfermedad que diagnostican nuestros amigos.

—Sir William Osler

Las causas de la hepatitis (inflamación del hígado) son diversas e incluyen virus, bacterias y protozoarios, al igual que fármacos y toxinas (p. ej., isoniazida, tetracloruro de carbono y etanol). Los síntomas clínicos y el curso de la hepatitis viral aguda pueden ser similares, sin importar la etiología, y la determinación de la causa específica depende principalmente de estudios de laboratorio. La hepatitis puede ser producto de cuando menos cinco virus cuyas características principales se resumen en el **cuadro 13-1**. **Hepatitis no A, no B** es un término que antes se empleaba para identificar casos de hepatitis que no eran causados por los virus A y B de la hepatitis. Con el descubrimiento de los virus C, E y G, virtualmente todas las etiologías virales de la hepatitis no A, no B se pueden identificar de manera específica. Otros virus, como el virus Epstein-Barr y el citomegalovirus, pueden causar inflamación del hígado, pero la hepatitis no es la enfermedad principal causada por éstos. La fiebre amarilla se asocia con hepatitis, pero ahora es poco común.

HEPATITIS A

Virología

El virus de la hepatitis A (VHA) pertenece a la familia *Picornaviridae* y al género *Hepatovirus*. Es un virus RNA de cadena única sin envoltura (cápside desnuda) con una simetría cúbica (de icosaedro)

CUADRO 13-1 Comparaciones de la hepatitis A, B, D (delta), C y E

CARACTERÍSTICA	A	B	D	C[a]	E
Tipo de virus	RNA de cadena única	DNA de doble cadena	RNA de cadena única	RNA	RNA
Periodo de incubación (días)	15-45 (media, 25)	30-180 (media, 60-90)	28-45	15-150 (media 50)	21-56 (media 40)
Inicio	Generalmente repentino	Generalmente lento	Variable	Insidioso	?
Preferencia de edad	Niños, jóvenes adultos	Todas las edades	Todas las edades	Todas las edades	Jóvenes adultos
Transmisión					
Fecal-oral	+++	±	±	–	+++
Sexual	+	++	++	+	+?
Parenteral	–	+++	++	+++	
Cronicidad (%)	Ninguna	10	50-70	85	Rara
Estado de portador	Ninguno	Sí	Sí	Sí	No
Protección por inmunoglobulina sérica	Sí	Sí[b]	Sí[c]	No	No
Vacuna	Sí	Sí	Sí[c]	No	No

Los signos de más y menos indican frecuencias relativas.
[a] Muchos individuos con hepatitis C también se infectan con virus de hepatitis G, que es similar al virus de hepatitis C.
[b] La hiperinmunoglobulina brinda mayor protección.
[c] La prevención de hepatitis B previene la hepatitis D.

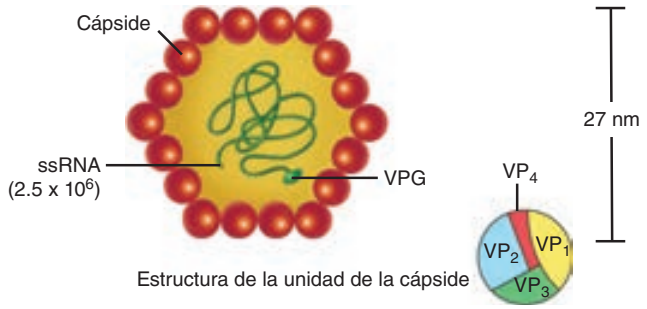


FIGURA 13-1. Diagrama de la estructura propuesta para el virus de hepatitis A. La cápside de proteína está formada por cuatro polipéptidos virales (VP1 a VP4). Dentro de la cápsula está una molécula de RNA de cadena única (ss) (peso molecular 2.5 × 10^6), que tiene una proteína viral genómica (VPg) en el extremo 5. (Reimpresa con autorización del Dr. J. H. Hoofnagle y de Abbot Laboratories. Diagnostic Division, North Chicago, Illinois.)

y diámetro de 27 nm (**figura 13-1**). El genoma del VHA es un RNA positivo de cadena única de 7.4 kb enlazado con una proteína llamada VPg y cada unidad de la cápside incluye cuatro proteínas, VP1, 2, 3 y 4, que cubren el genoma y forman un virión con figura de icosaedro y cápside desnuda. VP1 es la espina del VHA que se enlaza con el receptor en las células hospedadoras (huéspedes). Sólo existe un serotipo del VHA. Este virus posee diversas características de los enterovirus; por ejemplo, resiste la inactivación y es estable a –20 °C con bajo pH. El virus se ha cultivado de manera exitosa en cultivos primarios de células hepáticas de mono tití y en cultivos de células renales de mono rhesus.

El virus de hepatitis A es un picornavirus con un solo serotipo

El VHA se replica en el citoplasma, como otros virus RNA positivos (figura 12-1). Interactúa con el receptor (macroglobulina α_2) en las células blanco (células hepáticas y algunos pocos tipos adicionales de células) e ingresa por medio de endocitosis mediada por el receptor (viropexis). El RNA positivo se traduce en una poliproteína, que se fragmenta en diversas proteínas maduras, incluyendo la RNA polimerasa dependiente de RNA. La RNA polimerasa dependiente de RNA dirige la transcripción de los mRNA para producir proteínas virales al igual que la replicación para fabricar genomas virales completos. El ensamblaje de los virus progenie ocurre en el citoplasma después de empacar los genomas virales en proteínas de cápside del VHA. Los viriones se liberan al ocurrir la lisis celular.

El VHA se replica en el citoplasma

Enfermedad por hepatitis A

CÁPSULA CLÍNICA

El virus de hepatitis A es la causa de lo que antes se denominaba hepatitis infecciosa o hepatitis de corta incubación. El virus se contagia por vía fecal-oral, y los brotes pueden asociarse con alimentos o agua contaminados. La enfermedad es subclínica en hasta 50% de los adultos infectados. Cuando es sintomática, en general se presentan fiebre e ictericia. Aunque puede ser fatal, la norma es una enfermedad autolimitada. La hepatitis A crónica es muy poco común o incluso inexistente.

EPIDEMIOLOGÍA

Los humanos parecen ser los principales hospedadores naturales del VHA. Algunos otros primates (incluyendo chimpancés y titíes) son susceptibles a la infección por medios experimentales y en estos animales también puede ocurrir infección natural. El principal modo de contagio del VHA es de una persona a otra por exposición fecal-oral. La transmisión por transfusión sanguínea, aunque posible, no es un medio importante de propagación, pero las personas con hemofilia que reciben productos de plasma están en riesgo. También se ha observado alto riesgo de infección en hombres que tienen sexo con hombres, usuarios de drogas ilícitas y viajeros que van de países desarrollados a las áreas en desarrollo. Aunque la mayoría de los casos de hepatitis A no están relacionados con una sola fuente contaminada y ocurren en forma esporádica, sí se han descrito brotes. La enfermedad es común en condiciones de hacinamiento y ocurre con mucha frecuencia en instituciones para enfermos mentales, escuelas para personas con retraso mental y centros de cuidado diurno. En el caso de la hepatitis A no se ha observado un estado de portación crónica; se supone que la perpetuación del virus en la naturaleza depende de infecciones subclínicas esporádicas y de transmisión entre personas. Los brotes de hepatitis A se han relacionado con ingestión de mariscos cocidos de manera incompleta, en general crustáceos de aguas contaminadas por heces fecales. También se ha informado acerca de brotes que tienen una fuente común relacionada con otros alimentos, incluyendo verduras al igual que agua potable contaminada.

La transmisión es fecal-oral

Los brotes se relacionan con ingestión de mariscos mal cocidos y alimentos, productos agrícolas y agua contaminados

No existe portación crónica de hepatitis A

En la actualidad, menos de 50% de la población general de EUA tiene evidencia serológica de infección por VHA y las tasas han ido disminuyendo desde 1970, aparentemente debido a mejores condiciones de salubridad, menor hacinamiento y el uso de la vacuna de hepatitis A. En contraste, más de 90% de la población adulta en muchos países en desarrollo muestra evidencia de infección previa por hepatitis A. El riesgo de enfermedad clínicamente evidente es mucho mayor en adultos que en niños infectados. Los pacientes son más contagiosos en la primera a segunda semana antes del inicio de los síntomas clínicos de enfermedad.

Más de 90% de la población adulta es seropositiva en los países en desarrollo

La infección subclínica es común en niños

PATOGÉNESIS

Se cree que el VHA se reproduce al inicio en la mucosa entérica. Puede demostrarse en heces mediante examen con microscopio electrónico durante 10 a 14 días antes del inicio de los síntomas. En la mayoría de los pacientes con síntomas de enfermedad, el virus ya no se encuentra en las muestras fecales. La multiplicación en el

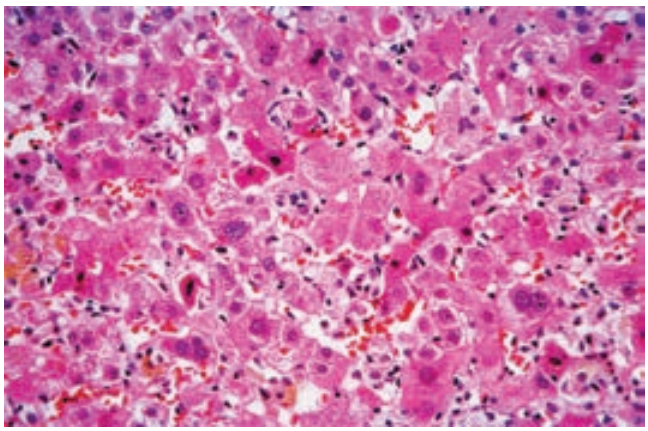


FIGURA 13-2. Hepatitis viral aguda, moderadamente grave. Se observa desorganización lobar con degeneración, apoptosis y necrosis de las células hepáticas. También se pueden ver placas de células hepáticas, hipertrofia de células de Kupffer, infiltrados inflamatorios con predominio linfocitario y regeneración de las células sobrevivientes. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

intestino es seguida por un periodo de viremia con diseminación hepática. La respuesta a la replicación en el hígado consiste en infiltración de células linfoides, necrosis de las células del parénquima hepático y proliferación de células de Kupffer (**figura 13-2**). Es posible que esté presente un grado variable de estasis biliar. También se cree que los linfocitos T citotóxicos dañan a los hepatocitos. Excepto en raros casos de necrosis hepática aguda, la infección se depura, se revierte el daño hepático y el VHA no establece una infección crónica. La respuesta inmunitaria inicial es el desarrollo de anticuerpos de IgM específicos para el VHA, seguido de la aparición de IgG luego de unas cuantas semanas. Los niveles detectables de anticuerpo de IgG contra el VHA persisten de manera indefinida en el suero, y los pacientes con anticuerpos contra este virus son inmunes a la reinfección. Aunque se ha demostrado la presencia de IgA específica del virus en las heces, no se ha comprobado que la inmunidad secretora sea importante para la hepatitis A. Los sucesos inmunopatogénicos asociados con la infección por VHA se presentan en la **figura 13-3**.

El contagio es mayor 10 a 14 días antes de la aparición de los síntomas

El anticuerpo IgG específico brinda protección

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

En la infección por VHA, al periodo de incubación de 15-45 días (media 25 días) le sigue en general la aparición de fiebre, anorexia (falta de apetito), náusea, dolor en el cuadrante abdominal superior derecho y, luego de varios días, ictericia. Es posible que 1 a 5 días antes del inicio de la ictericia clínica, el paciente se percate de que su orina es oscura y de que sus heces tienen color de arcilla. El hígado se agranda y está sensible y los niveles séricos de aminotransferasa y bilirrubina se elevan como resultado de inflamación y daño hepático. La recuperación ocurre en el curso de días a semanas.

La fiebre, anorexia e ictericia son comunes

Muchas personas que tienen evidencia serológica de infección aguda por VHA no presentan síntomas y sólo se sienten levemente enfermas, sin ictericia (hepatitis A anictérica). La proporción de infección con respecto a presencia del padecimiento depende de la edad; puede llegar hasta 20:1 en niños y aproximadamente 1:1 en adultos mayores. Casi todos los casos (99%) de VHA son autolimitantes. La hepatitis crónica, como la observada con la hepatitis B, es muy poco común. En raros casos llega a ocurrir hepatitis fulminante fatal con necrosis hepática generalizada (~0.1%).

No se presenta infección crónica

DIAGNÓSTICO

Los anticuerpos contra el VHA se pueden detectar durante los inicios de la enfermedad y la mayoría de los pacientes con signos y síntomas de VHA aguda ya presentan anticuerpos detectables en suero. Las primeras respuestas de anticuerpos son de manera predominante de IgM, que puede detectarse durante varias semanas y hasta varios meses (figura 13-3). Durante la convalecencia, predomina el anticuerpo de la clase de IgG. El mejor método para documentar una infección aguda por VHA es la demostración de altos niveles de anticuerpo IgM específico del virus en las muestras de suero tomadas durante la fase aguda de la enfermedad. Debido a

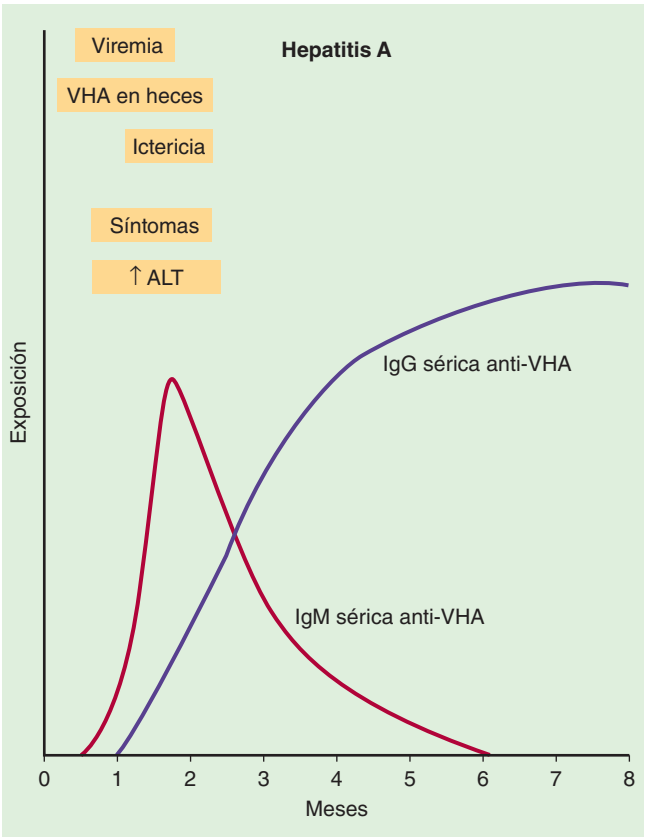


FIGURA 13-3. Secuencia de aparición de viremia, virus en heces, alanina aminotransferasa (ALT), síntomas, ictericia y anticuerpos IgM e IgG en la infección por virus de hepatitis A (VHA).

que el anticuerpo IgG persiste de manera indefinida, su demostración en una sola muestra de suero no es indicativa de infección reciente; debe documentarse una elevación en los títulos entre las muestras de suero tomadas en las fases aguda y de convalecencia. La identificación por microscopio electrónico del virus en muestras fecales y el aislamiento del virus en cultivos celulares siguen siendo herramientas de investigación.

El anticuerpo IgM-específico denota infección aguda

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No existe un tratamiento específico para los pacientes con hepatitis A aguda. Las medidas de sostén incluyen nutrición y reposo adecuados. La evitación de la exposición a alimento o agua contaminados o a personas infectadas son medidas importantes para reducir el riesgo de infección por hepatitis A.

Inmunización pasiva

La profilaxis pasiva (es decir, con anticuerpos) de la hepatitis A ha estado disponible durante muchos años. La inmunoglobulina sérica (IGS), fabricada a partir de reservas de plasma obtenidas de grandes segmentos de la población general, protege si se administra antes o durante el periodo de incubación de la enfermedad. Se ha mostrado que tiene una eficacia aproximada de 80 a 90% para prevenir la aparición de síntomas clínicos de hepatitis tipo A. En algunos casos la infección ocurre, pero la enfermedad es menos intensa; es decir, los pacientes desarrollan una hepatitis A anictérica, por lo general asintomática. En la actualidad, la IGS debería administrarse a quienes viven o tienen contacto estrecho con los pacientes que presentan hepatitis A y a quienes hayan comido alimentos sin cocer, preparados o manejados por una persona infectada. Cuando los síntomas clínicos han aparecido, el paciente ya está produciendo anticuerpos y la administración de IGS no está indicada.

La inmunoglobulina sérica proporciona una protección temporal

Inmunización activa

El VHA que se ha cultivado en células humanas y luego se destruye con formalina se emplea como vacuna que induce títulos de anticuerpos similares a aquellos provenientes de infección por el virus del tipo silvestre, protege casi 100% y en la actualidad se recomienda para todos los niños y para los adultos con alto riesgo de infección. Se aplican dos dosis con una distancia de 6 a 12 meses para lograr protección a largo plazo. La evidencia reciente sugiere que la inmunización es tan eficaz como la IGS si se administra poco después de la exposición. De confirmarse, esto proporcionaría una alternativa preferible a la administración de IGS.

La vacuna con virus inactivados confiere protección a largo plazo

HEPATITIS B

Virología

ESTRUCTURA

El virus de la hepatitis B (HBV) es un virus DNA con envoltura perteneciente a la familia Hepadnaviridae. No está relacionado con ningún otro virus humano; no obstante, se han identificado agentes hepatotrópicos relacionados en las marmotas, ardillas de tierra y canguros. En la **figura 13-4** se ilustra un esquema del HBV. El virión completo es una partícula esférica de 42 nm que consiste en una envoltura alrededor de un núcleo viral de 27 nm. El núcleo comprende una nucleocápside que contiene el genoma de DNA.

Es el virus DNA humano más pequeño que se conoce

El genoma viral consiste en una doble cadena parcial de DNA con un trozo corto de cadena simple. Consta de 3 200 nucleótidos, que lo convierten en el virus DNA más pequeño que se conoce, pero capaz de codificar las proteínas de superficie (envoltura: HBsAg), núcleo (nucleocápside: HBcAg); DNA polimerasa (transcriptasa inversa) y HBx (un activador transcripcional). En estrecha relación con el DNA viral se encuentra la DNA polimerasa del virus, que tiene actividades de DNA polimerasa dependiente de RNA, DNA polimerasa dependiente de DNA y RNasa H (transcriptasa inversa). Otros componentes del núcleo viral son un antígeno nuclear de la hepatitis B (HBcAg) y el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), que es una glucoproteína de bajo peso molecular que secretan las células infectadas. El virión tiene una envoltura formada por una doble capa de lípidos que contiene el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), formado por una proteína mayor y otras dos proteínas. La partícula viral completa se conoce como **partícula de Dane**.

Es un virus DNA envuelto con actividad de DNA polimerasa (transcriptasa inversa)

Es frecuente que agregados de HBsAg se encuentren en gran abundancia en el suero durante la infección; pueden asumir formas esféricas o filamentosas con un diámetro medio de 22 nm (figura 13-4). También es posible detectar el DNA de la hepatitis B en suero y ésta es una indicación de la presencia de viriones infecciosos. En tejido hepático infectado, la presencia de HBcAg, HBeAg y DNA de hepatitis B se localiza en los núcleos de los hepatocitos infectados, en tanto que el HBsAg se encuentra en el citoplasma.

El HBsAg se produce en gran abundancia

Se encuentra en el citoplasma de las células infectadas

Existen cuatro serotipos principales de HBV (*adr, adw, ayr, ayw*) con base en los epítopos antigénicos de HBsAg. Lo que es más, hay ocho genotipos de hepatitis B (A-H), con base en la variación de la secuencia de nucleótidos del genoma del HBV, lo cual puede asociarse con diferentes consecuencias clínicas. Estos genotipos varían en distribución geográfica, donde el genotipo A se encuentra principalmente en América del Norte, Europa del Norte, India y África; los genotipos B y C en Asia; el genotipo D en el sur de Europa, Medio Oriente e India; el genotipo E en el occidente y sur de África; el genotipo F en América del Sur y América Central; el genotipo G en EUA y Europa; y el genotipo H en América Central y California.

CICLO DE REPLICACIÓN

La replicación del HBV implica un paso de transcripción inversa y, como tal, es única entre los virus DNA (**figura 13-5**). El HBV tiene un tropismo específico por el hígado; sin embargo, el receptor del HBV y el mecanismo de ingreso del virus no se conocen. La unión o adsorción del HBV en los hepatocitos (células del hígado) está mediada por la proteína de la envoltura viral (HBsAg), probablemente a través del enlace del HBsAg con la albúmina sérica polimerizada u otras proteínas séricas humanas. Después del ingreso del virus, la doble cadena parcial (incompleta) de DNA se transporta al núcleo. El DNA de doble cadena se organiza como dos hebras. Una,

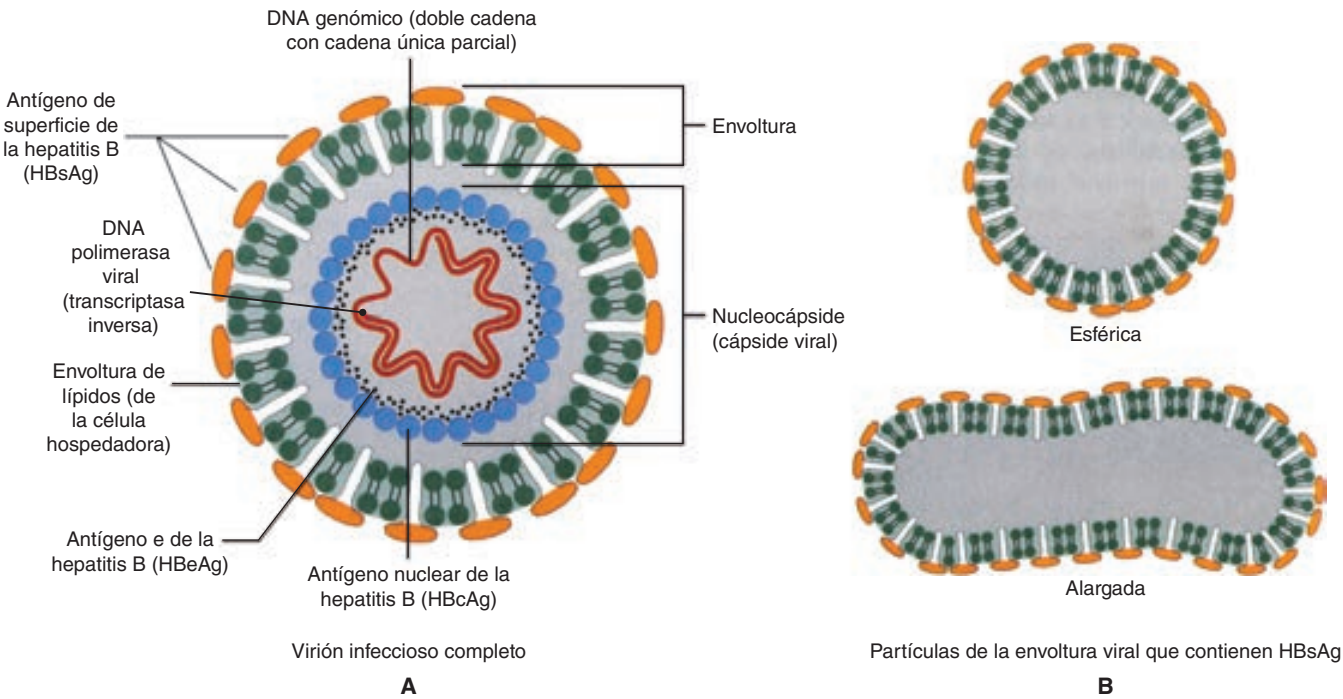

DNA genómico (doble cadena con cadena única parcial)
Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)
Envoltura
DNA polimerasa viral (transcriptasa inversa)
Nucleocápside (cápside viral)
Envoltura de lípidos (de la célula hospedadora)
Antígeno e de la hepatitis B (HBeAg)
Antígeno nuclear de la hepatitis B (HBcAg)
Virión infeccioso completo
A
Esférica
Alargada
Partículas de la envoltura viral que contienen HBsAg
B

FIGURA 13-4. Esquema del virión de la hepatitis B. A. La partícula de 42 nm es la "partícula de Dane" o virus de hepatitis B. **B.** Las partículas de 22 nm son las formas filamentosa y circular del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) o capa de proteína. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

la hebra corta, se asocia con la DNA polimerasa viral y tiene polaridad positiva.

La hebra completa o larga es complementaria y, por ende, tiene polaridad negativa. La cadena parcial incompleta se convierte en un DNA circular completo de doble cadena, lo cual es esencial antes de que pueda ocurrir la transcripción. La RNA polimerasa de la célula hospedadora dirige la transcripción de los mRNA virales para codificar las proteínas iniciales, incluyendo HBcAg, HBeAg y DNA polimerasa del virus, al igual que el RNA completo (RNA pregenómico). El HBsAg se codifica después y se asocia con las membranas del retículo endoplásmico o aparato de Golgi. El HBcAg forma el núcleo viral al encerrar al RNA pregenómico completo y positivo del virus, junto con la DNA polimerasa, dentro de las partículas nucleares en maduración al final del ciclo de replicación. Estas cadenas de RNA completas forman una plantilla para un paso de transcripción inversa en el que se sintetiza la cadena DNA negativa. Las hebras RNA que fungen como plantilla se degradan posteriormente por medio de la actividad de la ribonucleasa H. Entonces se sintetiza una cadena DNA positiva, aunque ésta no se completa antes de la maduración del virus, en la que las membranas que contienen HBsAg del retículo endoplásmico o aparato de Golgi recubren la nucleocápside del núcleo viral, lo cual da por resultado las cadenas DNA positivas, cortas y de longitud variable encontradas en los viriones. Los viriones se liberan por medio de exocitosis.

Tiene una replicación única que emplea un paso de transcriptasa inversa

También se ha encontrado que el DNA del HBV se integra en los cromosomas del hospedador, en especial en pacientes infectados por HBV que tienen carcinoma hepatocelular (CHC). No obstante, se desconoce la importancia de la integración del DNA del HBV en la replicación viral. A pesar de intensos esfuerzos, el HBV no se ha podido propagar con éxito en el laboratorio. Los seres humanos parecen ser sus principales hospedadores; sin embargo, como ocurre con la hepatitis A, la infección en primates subhumanos se ha logrado por medios experimentales. ::: integración viral, pág. 118

Los seres humanos son sus principales hospedadores

Enfermedad por hepatitis B

CÁPSULA CLÍNICA

El virus de hepatitis B es la causa de lo que antes se conocía como "hepatitis sérica". Este nombre se empleaba para distinguirla de la "hepatitis infecciosa" y reflejaba la asociación de esta forma de hepatitis con el uso de jeringas o la transfusión sanguínea. En general, el HBV produce enfermedad asintomática o limitada, con fiebre e ictericia que dura desde días hasta semanas. Se vuelve crónica en hasta 10% de los pacientes y puede conducir a cirrosis o carcinoma hepatocelular.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por hepatitis B ocurre en todo el mundo, con tasas de prevalencia que varían notablemente entre países, pero con un total

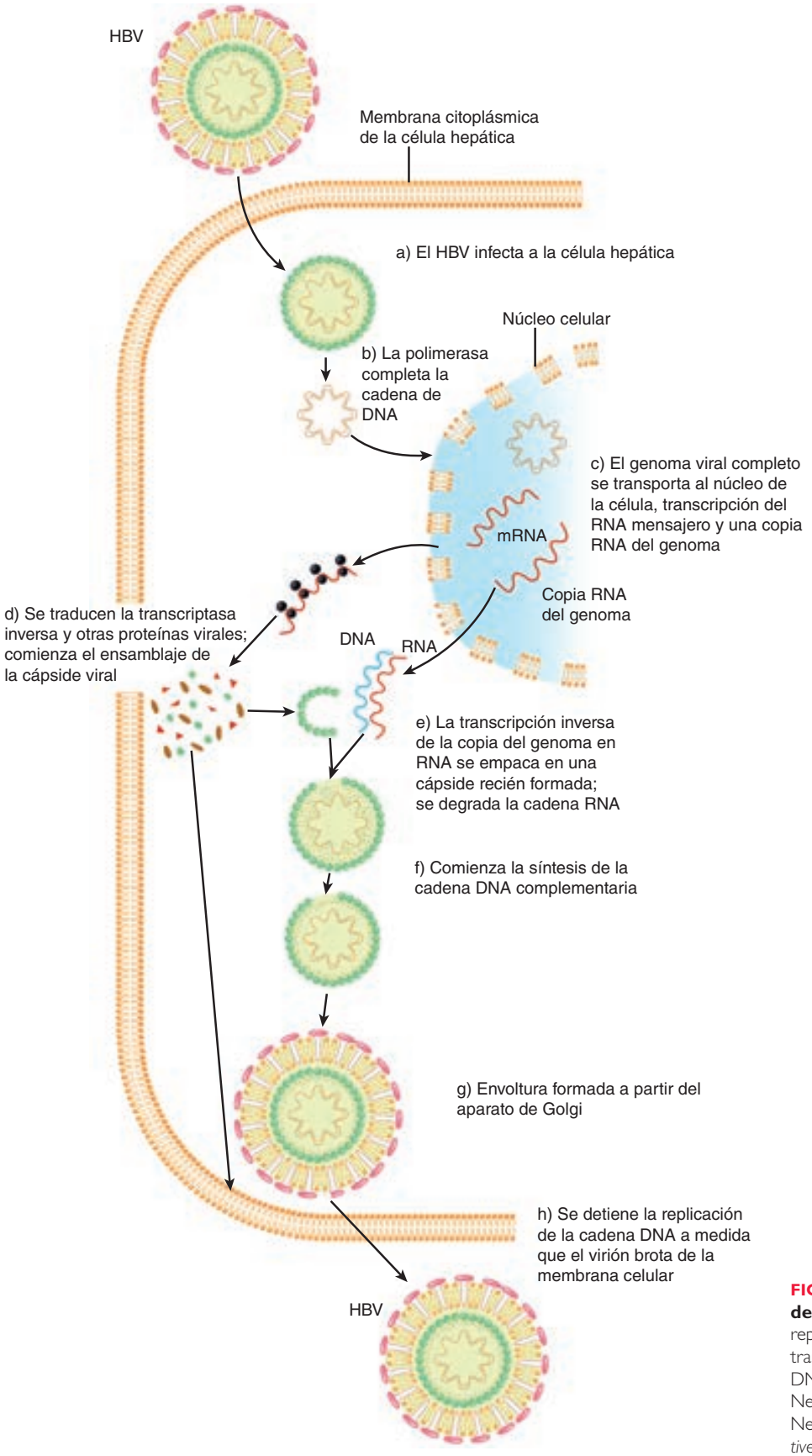

HBV
Membrana citoplásmica de la célula hepática
a) El HBV infecta a la célula hepática
Núcleo celular
b) La polimerasa completa la cadena de DNA
c) El genoma viral completo se transporta al núcleo de la célula, transcripción del RNA mensajero y una copia RNA del genoma
mRNA
Copia RNA del genoma
d) Se traducen la transcriptasa inversa y otras proteínas virales; comienza el ensamblaje de la cápside viral
DNA
RNA
e) La transcripción inversa de la copia del genoma en RNA se empaca en una cápside recién formada; se degrada la cadena RNA
f) Comienza la síntesis de la cadena DNA complementaria
g) Envoltura formada a partir del aparato de Golgi
h) Se detiene la replicación de la cadena DNA a medida que el virión brota de la membrana celular
HBV

FIGURA 13-5. Ciclo de replicación del virus de hepatitis B (HBV). La replicación del HBV requiere un paso de transcripción inversa, único entre los virus DNA. (Modificada con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

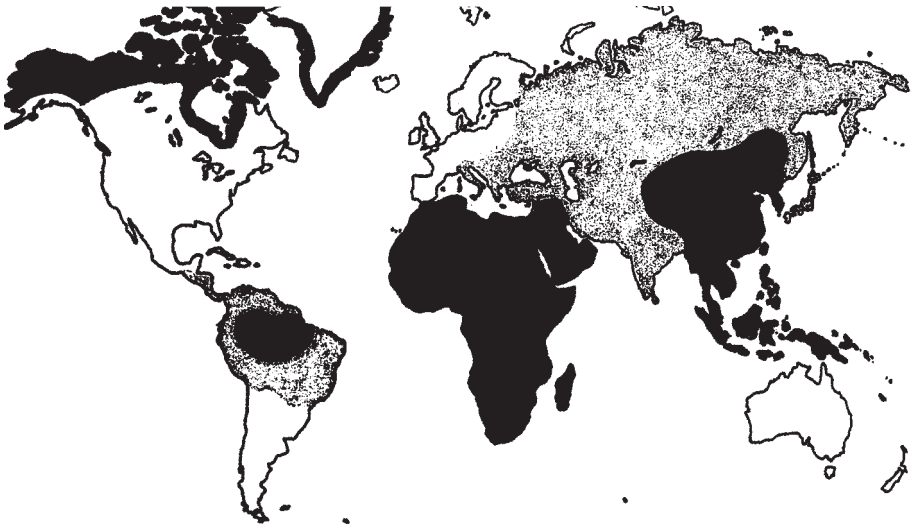


FIGURA 13-6. Distribución mundial de la infección por hepatitis B. Las áreas con alta prevalencia (>8% de la población) se señalan en negro y las áreas con prevalencia moderada (2-7%) están en gris. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

de alrededor de 400 millones de personas (**figura 13-6**). Los portadores crónicos constituyen el principal reservorio de infección: en algunos países, en particular en el Extremo Oriente, de 5 a 15% de las personas son portadoras del virus y la mayoría son asintomáticas. Cerca de 10% de los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son portadores crónicos de HBV.

Los portadores crónicos son comunes en el Extremo Oriente

En EUA se estima que 1.25 millones de personas están infectadas con hepatitis B y 300 000 nuevos casos ocurren en forma anual. Cerca de 300 de estos pacientes mueren por hepatitis aguda fulminante y 5 a 10% de los pacientes infectados se convierten en portadores crónicos del virus. Hasta 4 000 personas mueren al año por cirrosis asociada con hepatitis B y 1 000 fallecen por CHC. El virus se contagia en forma vertical, por vía parenteral y por contacto sexual. Aproximadamente 50% de las infecciones en EUA se transmiten por vía sexual y la prevalencia del HBsAg en suero es mayor en ciertas poblaciones, como entre los varones que tienen relaciones sexuales con otros hombres, pacientes sometidos a hemodiálisis o terapia inmunosupresora, pacientes con síndrome de Down y usuarios de drogas inyectables. La detección rutinaria de HBsAg y anticuerpo contra el antígeno nuclear de la hepatitis B (anti-HBcAg) en los donadores de sangre ha reducido en forma notable la incidencia de transmisión de hepatitis B por medio de transfusiones de sangre y derivados plasmáticos. Los derivados sanguíneos de una reserva múltiple siguen siendo fuente de casos ocasionales. La exposición a los virus de hepatitis por contacto directo con sangre u otros líquidos corporales, probablemente por lesiones causadas por pinchazos de agujas, ha dado por resultado un riesgo de infección por hepatitis B entre el personal médico. Las tasas de infección también son elevadas en las parejas sexuales de los pacientes infectados.

La transmisión por pinchazos de agujas es un riesgo para quienes trabajan en el sector de atención médica

La infección por hepatitis B en lactantes no parece transmitirse en forma transplacentaria al feto dentro del útero, sino que se adquiere durante el proceso del parto al ingerir la sangre o líquidos infectados o por abrasiones. La tasa de adquisición del virus es alta (hasta 90%) en los lactantes nacidos de madres que tienen infección aguda por hepatitis B o que son portadoras de HBsAg y HBeAg. La mayoría de los lactantes no desarrollan una enfermedad clínica; sin embargo, la infección en el periodo neonatal se asocia con incapacidad para producir anticuerpo contra el HBsAg y respuestas inmunitarias mediadas por células, probablemente como resultado de un sistema inmunitario inmaduro, lo cual permite que ocurra portación crónica en cerca de 90 a 100% de los neonatos/lactantes infectados.

La transmisión vertical ocurre en general durante el parto

El CHC (carcinoma hepatocelular) tiene una fuerte asociación con la portación persistente del HBV comprobada por pruebas serológicas y por detección de secuencias de ácido nucleico viral integradas en los genomas de las células tumorales. En muchas partes de África y Asia, los cánceres hepáticos primarios representan 20 a 30% de todos los tipos de cáncer, pero en América del Norte y América del Sur y Europa, la tasa es de sólo 1 a 2%. El riesgo asociado de desarrollar un tumor maligno en las personas con infección crónica por HBV aumenta entre 10 a 300 veces en diferentes poblaciones. El riesgo de CHC aumenta adicionalmente en pacientes con infección crónica por hepatitis B y elevadas cargas virales.

Existe una fuerte asociación entre la infección crónica y el carcinoma hepatocelular

PATOGÉNESIS

En el pasado, a la hepatitis B se le conocía como hepatitis postransfusional o como hepatitis asociada con el uso de drogas ilícitas inyectables (hepatitis sérica). Sin embargo, en los últimos años se ha vuelto evidente que el principal modo de adquisición es por el contacto personal cercano con líquidos corporales de individuos infectados. El HBsAg se ha encontrado en la mayoría de los líquidos corporales, incluyendo saliva, semen y secreciones cervicales. En condiciones experimentales, sólo 0.0001 mL de sangre infectada ha producido infección, por ende, la transmisión es posible mediante vehículos como agujas hipodérmicas mal esterilizadas e instrumentos utilizados para tatuaje y perforación de las orejas.

El virus se encuentra en la sangre, saliva y semen

Los factores que determinan las manifestaciones clínicas de la hepatitis B aguda son en su mayoría desconocidos; no obstante, algunos parecen implicar las respuestas inmunitarias del hospedador. La erupción cutánea parecida a la enfermedad del suero y la artritis que

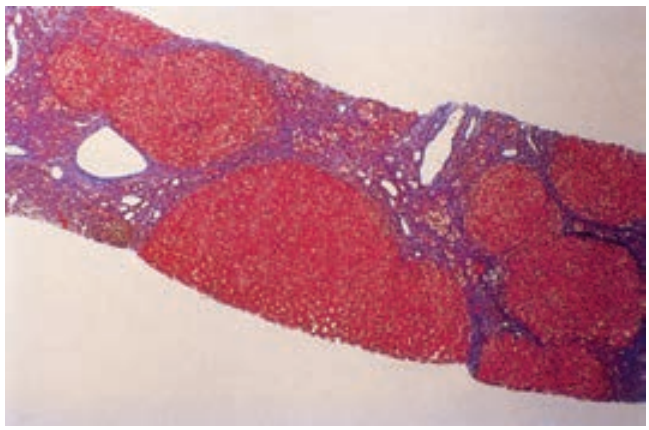


FIGURA 13-7. Cirrosis hepática en infección crónica por hepatitis B (HBV). Ésta es una biopsia por punción con tinción tricrómica de Masson que muestra nódulos cirróticos y una porción de nódulos separados por cicatrización fibrosa. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

pueden anteceder al desarrollo de síntomas y a la ictericia parecen relacionarse con los complejos inmunitarios circulantes que activan el sistema del complemento. El anticuerpo contra el HBsAg es protector y se asocia con la resolución de la enfermedad. También es posible que la inmunidad celular sea importante en la respuesta del hospedador, ya que los pacientes con una función insuficiente de linfocitos T tienen una mayor incidencia de infección crónica por HBV. Los anticuerpos contra el HBcAg, que aparecen durante la infección, están presentes en los portadores crónicos con producción persistente del virión de hepatitis B y no parecen brindar protección.

El anticuerpo contra el HBsAg es protector

Las lesiones morfológicas de la hepatitis B aguda se asemejan a aquellas producidas por otros tipos de virus de hepatitis. En la hepatitis B activa crónica, la presencia continua de focos de infección inflamatorios provoca necrosis de los hepatocitos, colapso de la estructura reticular del hígado y fibrosis progresiva. El aumento en fibrosis puede producir síndrome de cirrosis hepática posnecrótica (**figura 13-7**).

La infección crónica conduce a fibrosis progresiva y cirrosis

La integración del DNA viral de la hepatitis B se puede encontrar en casi todos los casos de CHC. No se ha mostrado que el virus posea un gen de transformación, pero bien podría activar un oncogén celular. También es posible que el virus no represente un papel molecular tan directo en la oncogenia, debido a que la historia natural de la infección crónica por hepatitis B implica ciclos de daño o muerte de células hepáticas, alternados con periodos de hiperplasia regenerativa intensa. Esto aumenta de manera significativa la posibilidad de mutaciones espontáneas que pueden activar los oncogenes celulares. Sin importar el mecanismo, la asociación entre la infección viral crónica y el CHC es clara, y el cáncer hepático es una de las principales causas de enfermedad y muerte en países donde es común esta infección crónica. El éxito probado de la combinación de inmunización activa y pasiva para eliminar la infección por hepatitis B en la lactancia e infancia hace que el CHC sea potencialmente prevenible.

Los mecanismos de desarrollo del CHC aún no se conocen con claridad

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La presentación clínica de la hepatitis B es muy variable. El periodo de incubación puede ser tan breve como 30 días o tan extenso como 180 días (media aproximada de 60 a 90 días). La hepatitis B aguda por lo general se manifiesta con inicio gradual de fatiga, pérdida del apetito, náusea y dolor, y sensación de plenitud en el cuadrante abdominal superior derecho. Al inicio en el curso de la enfermedad es posible que ocurra dolor e inflamación de las articulaciones y, en ocasiones, artritis franca. Algunos pacientes desarrollan erupción cutánea. Con el incremento en el compromiso del hígado, también aumenta la colestasis y, en consecuencia, se presentan heces con apariencia de arcilla, oscurecimiento de la orina e ictericia. Los síntomas pueden persistir por varios meses hasta que finalmente se resuelven.

El periodo de incubación promedio es de 10 semanas; va de 30 a 180 días

En general, los síntomas asociados con hepatitis B aguda son más graves y prolongados que aquellos de la hepatitis A; sin embargo, ocurren enfermedad anictérica e infección asintomática. La proporción entre infección y enfermedad, que varía según la edad del paciente y el método de adquisición, se ha estimado en aproximadamente 3:1. La hepatitis fulminante, que conduce a necrosis extensa del hígado y muerte, se desarrolla en menos de 1% de los casos. Una diferencia importante entre la hepatitis A y B es el desarrollo de hepatitis crónica, que ocurre en aproximadamente 10% de todos los pacientes con infección por el virus B, con un riesgo mucho mayor para los recién nacidos (~90%), niños (~50%) y pacientes inmunocomprometidos. En adultos sin compromiso inmunológico, la fuerte respuesta celular inmunitaria provoca hepatitis aguda y sólo en raros casos (~1%) conduce a hepatitis crónica. La infección crónica se asocia con replicación continua del virus en el hígado y en general con la presencia de HBsAg en suero. La hepatitis crónica puede conducir a cirrosis, insuficiencia hepática o CHC hasta en 25% de los pacientes.

La hepatitis crónica es más común con infección en la lactancia o infancia temprana

DIAGNÓSTICO

La nomenclatura de los antígenos y anticuerpos de la hepatitis B se presenta en el **cuadro 13-2** y la secuencia de su aparición se muestra en la **figura 13-8**. Durante el episodio agudo de la enfermedad, cuando existe replicación viral activa, es posible detectar en el suero grandes cantidades de HBsAg y DNA del virus de hepatitis B, al igual que viriones completamente desarrollados y altos niveles de DNA polimerasa y HBeAg. Aunque está presente también el HBcAg, siempre hay anticuerpos contra él y previenen su detección. Al resolverse la hepatitis B aguda, los antígenos HBs y HBe desaparecen de la sangre con el desarrollo de anticuerpos (anti-HBs y anti-HBe). El desarrollo de anti-HBs se asocia con la eliminación de la infección y protección contra reinfecciones. El anti-HBc se detecta al inicio en el curso de la enfermedad y persiste durante años en el suero. Es un excelente marcador epidemiológico de la infección, pero no concede protección. El diagnóstico de laboratorio de la hepatitis B aguda se puede realizar mejor con la demostra-

CUADRO 13-2 Nomenclatura para los antígenos y anticuerpos de la hepatitis B

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
HBV	Virus de hepatitis B; virus DNA de doble cadena 42 nm; partícula de Dane
HBsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B; encontrado en la superficie del virus; formado en exceso y observado en suero como partículas esféricas y tubulares de 22 nm; se han identificado cuatro subdeterminantes (*adw, ayw, adr* y *ayr*)
HBcAg	Antígeno nuclear (nucleocápside); encontrado en el núcleo de hepatocitos infectados por medio de inmunofluorescencia
HBeAg	Glucoproteína; asociado con el antígeno nuclear; se emplea en estudios epidemiológicos como marcador de infectividad potencial; se observa sólo cuando también está presente HBsAg
Anti-HBs	Anticuerpo contra HBsAg; se correlaciona con protección, resolución, o ambas, de la enfermedad; se emplea como marcador de infección anterior o vacunación
Anti-HBc	Anticuerpo contra HBcAg; observado en infección aguda y en portadores crónicos; la IgM anti-HBc se utiliza como indicador de infección aguda; la IgG anti-HBc se usa como marcador de infección pasada o crónica; al parecer no es importante para la resolución de la enfermedad; no se desarrolla en respuesta a la vacuna
Anti-HBe	Anticuerpo contra HBeAg

ción de anticuerpo IgM contra el HBcAg en suero, dado que este anticuerpo desaparece en el curso de 6 a 12 meses a partir de la infección aguda. Casi todos los pacientes que desarrollan ictericia tienen presencia positiva de IgM anti-HBc al momento de la presentación clínica. El HBsAg también puede detectarse en suero. Una infección anterior por hepatitis B se puede determinar mejor con la detección de IgG anti-HBc, anti-HBs, o ambos, en tanto que la vacuna sólo induce inmunoglobulina G anti-HBs.

La aparición del anticuerpo contra HBs indica la eliminación de la infección

La infección aguda se asocia con la aparición de IgM anti-HBc

En pacientes con hepatitis B crónica, es posible encontrar evidencia de persistencia viral en suero (**figura 13-9**). El antígeno HBs se puede detectar a lo largo del proceso activo de la enfermedad y no se desarrolla anti-HBs, lo cual probablemente explica la cronicidad de la enfermedad; sin embargo, *sí* se detecta anti-HBc. Se pueden distinguir dos tipos de hepatitis crónica. En una se detecta HBsAg, pero no HBeAg; en general estos pacientes muestran disfunción hepática progresiva. En la otra se encuentran ambos antígenos; el desarrollo de anticuerpos contra HBeAg se asocia con mejoría clínica. La infección crónica por hepatitis B se detecta por medio de la persistencia de HBsAg en sangre por más de 6 a 12 meses. La progresión de la enfermedad hepática se asocia con más de 1 000 UI de DNA del HBV. Las personas con niveles menores a 1 000 UI y función hepática normal tienen un bajo riesgo de progresión.

La infección crónica se asocia con persistencia del HBsAg y sin desarrollo de anti-HBs

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico recomendable para la hepatitis B aguda. Es deseable una dieta alta en calorías. Debería considerarse tratamiento para los pacientes con deterioro rápido de la función hepática, cirrosis o complicaciones como ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia, al igual que para individuos inmunosuprimidos. Para enfermedades crónicas por hepatitis B, el interferón alfa pegilado o regular proporciona un beneficio en algunos pacientes. La lamivudina (3TC), que es un potente inhibidor del VIH, y otros análogos nucleósidos, al igual que ciertos análogos nucleótidos, tienen actividad contra el HBV.

No existe tratamiento específico para la infección aguda

El interferón y los análogos nucleósidos y nucleótidos producen beneficio

PREVENCIÓN

El análisis de HBsAg y anti-HBcAg en los donadores de sangre y derivados plasmáticos ha reducido en gran medida la incidencia de hepatitis B en los receptores. De manera similar, los análisis en mujeres embarazadas y el tratamiento con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IGHB) y vacunas en los recién nacidos expuestos han reducido la transmisión vertical. Las prácticas de sexo seguro y la evitación de pinchazos por jeringas o uso de drogas intravenosas son medidas que reducen el riesgo de infección por hepatitis B. Es posible lograr una profilaxis tanto activa como pasiva contra la hepatitis B. La mayoría de los preparados de IGS sólo contienen niveles moderados de anti-HBs; sin embargo, en la actualidad está

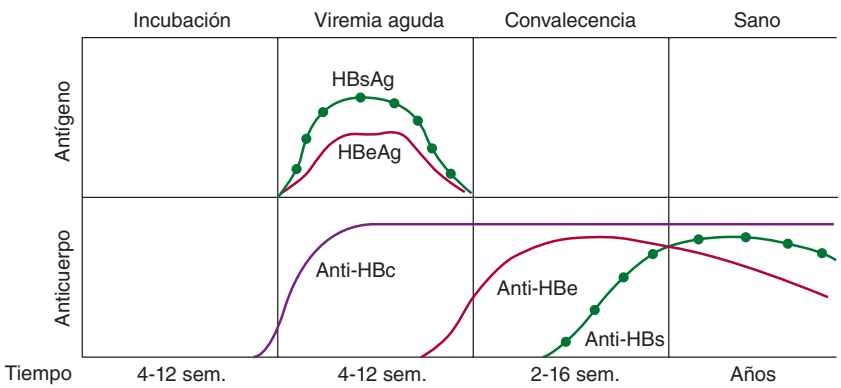


FIGURA 13-8. Secuencia de aparición de antígenos virales y anticuerpos en casos autolimitantes agudos de hepatitis B. Anti-HBc, anticuerpo contra el antígeno nuclear de la hepatitis B; anti-HBe, anticuerpo contra HBeAg; anti-HBs, anticuerpo contra HBsAg; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B.

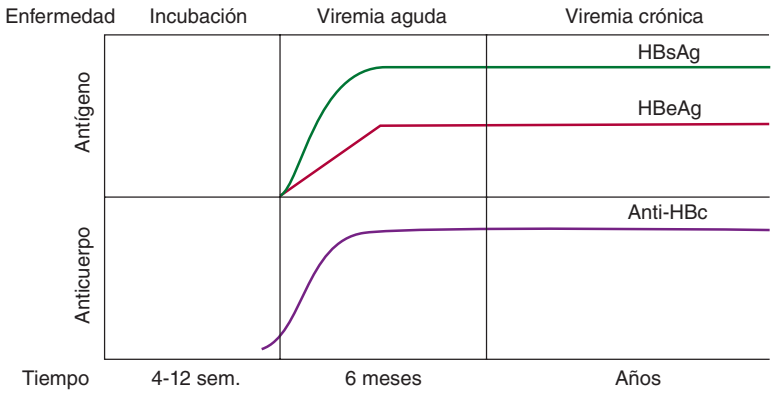


FIGURA 13-9. Secuencia de aparición de antígenos virales y anticuerpos en la hepatitis B crónica activa. Los anticuerpos contra HBsAg y HBeAg no se detectan. Anti-HBc, anticuerpo contra el antígeno nuclear de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B.

disponible IGHB específica con altos títulos de anticuerpo contra hepatitis B. La IGHB se prepara a partir de suero de sujetos que tienen altos títulos de anticuerpo contra el HBsAg, pero que no tienen el antígeno en sí. La administración de IGHB poco después de la exposición al virus reduce en gran medida el desarrollo de síntomas de la enfermedad.

La profilaxis con IGHB posterior a la exposición debe estar seguida de inmunización con la vacuna. La vacuna con HBsAg inactivado y purificado obtenido de portadores crónicos ha estado disponible desde hace varios años. Se desarrolló por medio de purificación e inactivación del HBsAg obtenido de la sangre de portadores crónicos infectados con HBV, pero ya no está en uso. La vacuna actual es un producto recombinante derivado del HBsAg expresado en levaduras. En estudios en los que se incluyó a varones homosexuales y en personal médico se ha demostrado que esta vacuna brinda excelente protección; estos y otros grupos, como trabajadores de laboratorios, usuarios de drogas intravenosas, viajeros que van a zonas endémicas, personas en riesgo de enfermedades de transmisión sexual e individuos en contacto con pacientes que tienen hepatitis B crónica deberían recibir la vacuna contra la hepatitis B como método preferido de profilaxis previa a exposición. En fechas recientes se ha recomendado la inmunización de los recién nacidos, de todos los niños y de los adolescentes. Se aplican tres dosis (a los 0, 1 y 6 meses) para lograr el máximo nivel. Es posible que la protección no sea perpetua.

El tratamiento con IGHB después de la exposición reduce el riesgo en forma temporal

La vacuna recombinante (HBsAg) se recomienda para todos los niños y para personas en alto riesgo

La combinación de inmunización activa y pasiva constituye el abordaje más eficiente para prevenir la adquisición neonatal y la portación crónica en el recién nacido. Se recomienda la valoración rutinaria de las mujeres embarazadas con pruebas para detección de HBsAg. Los lactantes nacidos de mujeres con resultados positivos deberían recibir IGHB en la sala de partos, seguida de tres dosis de vacuna contra hepatitis B que se inician 24 horas después del parto. En personas no inmunizadas que han estado expuestas por pinchazos con agujas o lesiones similares se utiliza una combinación similar de inmunización pasiva y activa. El procedimiento varía dependiendo del estatus de la hepatitis B del caso "donador" relacionado con la lesión.

La combinación de IGHB y vacuna reduce en forma significativa la transmisión vertical

HEPATITIS DELTA (HEPATITIS D)

Virología

La hepatitis delta es causada por el virus de hepatitis D (VHD). Este pequeño virus RNA circular de una sola cadena requiere la presencia de HBsAg para su transmisión y, en consecuencia, se encuentra sólo en personas con infección aguda o crónica por hepatitis B. Las estrategias dirigidas a la prevención del HBV también son eficaces para prevenir el VHD. Asociadas con el RNA circular, que forma un bastón debido al extenso apareamiento de bases, se encuentran proteínas de 27 y 29 kDa, que constituyen el antígeno delta de la cápside. Este complejo de proteínas-RNA está rodeado de HBsAg (**figura 13-10**). De este modo, aunque el virus delta produce sus propios antígenos de cápside, se apodera del HBsAg para ensamblar su cubierta o envoltura. A diferencia de otros virus RNA, el genoma del VHD no puede codificar una RNA polimerasa.

La hepatitis D se encuentra sólo en personas infectadas con hepatitis B

Es un virus RNA pequeño, circular y de cadena única

El virus usa el HBsAg para transmisión y ensamblaje

La replicación del VHD implica la entrada del virus en los hepatocitos (células del hígado) de la misma manera que el HBV, dado que el VHD contiene HBsAg en su superficie. Dado que el VHD carece de una RNA polimerasa requerida para la transcripción y replicación, utiliza la RNA polimerasa de la célula hospedadora para sintetizar mRNA y el genoma RNA en el núcleo celular. Éste es un virus RNA único ya que se replica en el núcleo de la célula sin codificar su propia RNA polimerasa. Los extensos apareamientos de bases en algunas regiones del genoma del VHD permiten que la RNA polimerasa celular enlace las secuencias de pares de bases del RNA viral, del mismo modo que la RNA polimerasa se enlaza con las secuencias de DNA, y que transcriba el mRNA del VHD. De manera adicional, el genoma de RNA forma una estructura de ribozimas que permite la autofragmentación del genoma de RNA para generar mRNA. Los antígenos delta de la cápside se sintetizan y asocian con los genomas RNA circulares del VHD, a lo cual le sigue la adquisición de una envoltura del retículo endoplásmico o aparato de Golgi que contiene HBsAg. De este modo, la presencia de HBsAg es esencial para el ensamblaje de los viriones del VHD.

La replicación del VHD es compleja y única

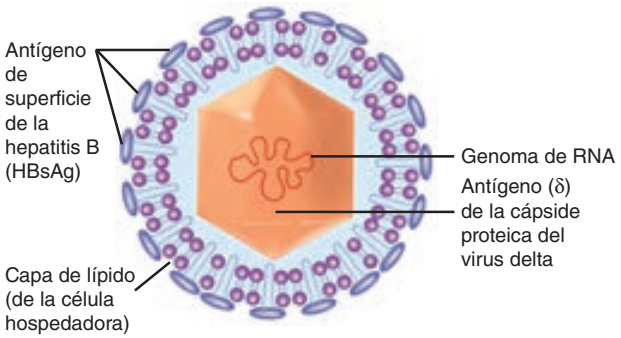

Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)
Genoma de RNA
Antígeno (δ) de la cápside proteica del virus delta
Capa de lípido (de la célula hospedadora)

FIGURA 13-10. Esquema del virus de hepatitis delta. Note la capa externa derivada del antígeno de superficie de la hepatitis B.

La transcripción y replicación del VHD ocurre en el núcleo celular utilizando la RNA polimerasa de la célula hospedador (huésped)
La presencia del HBV (HBsAg) se requiere para ensamblar el VHD

Enfermedad por hepatitis delta

La hepatitis delta es más prevaleciente en grupos con alto riesgo de desarrollar hepatitis B. Paradójicamente, la hepatitis delta no es común en Asia Oriental, donde la hepatitis B es habitual, sino que es más frecuente en Medio Oriente, algunas áreas de África y Sudamérica (**figura 13-11**). Los usuarios de drogas inyectables son quienes tienen mayor riesgo en las zonas occidentales del mundo y hasta 50% de tales individuos pueden tener anticuerpo IgG contra el antígeno del virus delta. Otros riesgos incluyen transmisión sexual y el uso de diálisis. También puede ocurrir transmisión vertical.

El mayor riesgo se encuentra entre usuarios de drogas inyectables

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Se han encontrado dos tipos principales de infección por virus delta: infección simultánea por virus de hepatitis delta y B o sobreinfección delta en aquellos que sufren hepatitis B crónica. La infección simultánea con hepatitis delta y B puede producir hepatitis clínica que es indistinguible de una hepatitis A o B aguda, pero quizá se manifieste como una segunda elevación en enzimas hepáticas (AST, ALT). Las personas con hepatitis B crónica que adquieren una infección adicional por hepatitis D sufren recaídas de ictericia y tienen una alta probabilidad de desarrollar cirrosis crónica. En poblaciones con alta incidencia de hepatitis B crónica han ocurrido epidemias de infección por el VHD, lo cual provoca enfermedad hepática de rápido progreso que causa la muerte hasta en 20% de personas infectadas.

La infección simultánea por hepatitis B y D causa una enfermedad más grave

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección delta se realiza de manera más común por medio de la demostración en suero de los anticuerpos IgM o IgG, o ambos, contra el antígeno delta de la cápside. Los anticuerpos IgM aparecen dentro de tres semanas a partir de la infección y persisten durante varias más. Los anticuerpos IgG permanecen durante años. En la coinfección, el paciente tiene anticuerpos tanto anti-HBc como anti-D, en tanto que en la sobreinfección está ausente el anticuerpo anti-HBc.

El diagnóstico es por detección de anticuerpos contra el antígeno delta

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El interferón y otros tratamientos contra el HBV (nucleósidos, nucleótidos) no tienen actividad contra la hepatitis D. La respuesta

FIGURA 13-11. Países donde 10% o más de las personas con infección por el virus de hepatitis B también están infectadas con el virus de hepatitis D (mostradas en negro). (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

al tratamiento en pacientes con hepatitis delta (y hepatitis B) es menor que en aquellos que sólo presentan hepatitis B.

Debido a que el antígeno de superficie de la hepatitis delta es el HBsAg, las medidas dirigidas a limitar la transmisión de hepatitis B (p. ej., vacunación, pruebas de sangre) previenen la transmisión de la hepatitis delta. Las personas infectadas con hepatitis B o D no deberían donar sangre, órganos, tejidos y semen. Deberían practicar sexo seguro, a menos que tengan sólo una pareja sexual que ya esté infectada. Los métodos para reducir la transmisión incluyen la reducción en el uso de agujas y jeringas contaminadas por parte de usuarios de drogas inyectables y mecanismos de seguridad en el uso de agujas entre los trabajadores de la salud.

Las principales estrategias para la prevención de la hepatitis B también previenen la hepatitis D

HEPATITIS C

Virología

El virus de la hepatitis C (HCV) es un virus RNA con envoltura perteneciente a la familia Flaviviridae (otros miembros son la fiebre amarilla, el dengue y el virus del Nilo Occidental) y al género *Hepacivirus*. Tiene un genoma RNA positivo de cadena única que consiste en sólo tres genes estructurales (C, núcleo viral; E1 y E2, glucoproteínas de la envoltura) y cinco genes no estructurales. El virión del HCV tiene un diámetro de 50 nm y contiene un genoma RNA de 9.5 kb, que está encerrado en una cápside con forma de icosaedro o núcleo viral (C) y una envoltura formada por una doble capa de lípidos que contiene dos glucoproteínas virales específicas: E1 (gp31) y E2 (gp70) (**figura 13-12**). El genoma se codifica en una poliproteína que se procesa en proteínas individuales por medio de proteasas.

Es un virus RNA con envoltura perteneciente a la familia Flaviridae

Su genoma RNA positivo codifica tres proteínas estructurales y cinco no estructurales

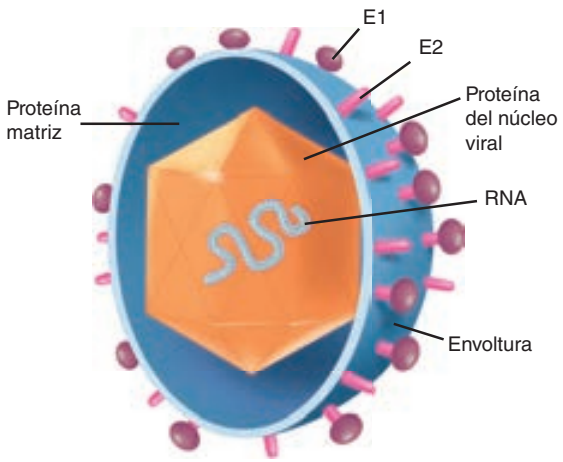


FIGURA 13-12. Estructura del virión de hepatitis C. Dentro del núcleo viral está una sola cadena de RNA positiva cubierta por una membrana formada por una bicapa de lípidos que contiene glucoproteínas E1 y E2.

El HCV es muy heterogéneo debido a que su genoma es sumamente mutable, dado que su RNA polimerasa dependiente de RNA carece de capacidad de detección y corrección de errores. Las mutaciones dan lugar a cuasiespecies (variantes) y a variación antigénica en el HCV, que es más notable en las regiones hipervariables de la glucoproteína E2 (HVR1 y R2), que quizá permitan que el virus escape de la respuesta inmunitaria y que cause infección crónica y persistente en las personas que lo sufren. La región hipervariable en E2 contiene el epítopo para la neutralización, y las mutaciones permiten que las variantes recién generadas del HCV escapen a la respuesta inmunitaria preexistente.

Es un virus muy heterogéneo con regiones hipervariables en E2

Existen cuando menos 11 genotipos, con múltiples subtipos. Estos genotipos tienen diferentes distribuciones geográficas y quizá se asocien también con diferente gravedad de la afección, al igual que con la respuesta al tratamiento. Los genotipos 1-3 están distribuidos en todo el mundo, entre los cuales el genotipo 1a predomina en América del Norte.

Tiene once genotipos con múltiples subtipos que tienen una distribución geográfica diferente

El genoma del HCV también codifica un gen no estructural que participa en la sensibilidad al interferón. Al igual que con el VIH, la heterogeneidad y la generación de múltiples genotipos del HCV obstaculizan el desarrollo de una vacuna.

Los genotipos son importantes para la respuesta al tratamiento

Como otros virus RNA positivos, el HCV también se replica en el citoplasma de la célula infectada. Debido a la falta de un sistema de cultivo hístico para la propagación del HCV, no se ha comprendido claramente el ciclo de replicación de este virus. La glucoproteína E2 del HCV se enlaza con un receptor CD81 (miembro de la superfamilia transmembránica 4, tetraspanina) en los hepatocitos. También se cree que las partículas circulantes del HCV se acompañan de lipoproteína de baja densidad (LDL) al hígado, lo cual sustenta la posibilidad de que las LDL sean receptor del HCV. Después del ingreso del virus ocurre denudación seguida de traducción del genoma RNA positivo completo en una poliproteína que se fragmenta en proteínas individuales. Una de las proteínas, la RNA polimerasa dependiente de RNA, dirige la transcripción y replicación por medio de intermediarios RNA negativos. El ensamblaje del virus ocurre en el citoplasma mediante la formación de vesículas que se fusionan con las membranas plasmáticas para liberar al virus.

El HCV se replica en el citoplasma por medio de intermediarios RNA negativos

Enfermedad por hepatitis C

CÁPSULA CLÍNICA

La hepatitis C es una enfermedad insidiosa que en general no causa una enfermedad aguda que sea evidente en sentido clínico. En lugar de ello, su primera manifestación (en 25% de las personas infectadas) puede ser la presencia de una hepa-

titis crónica oculta que finalmente puede conducir a insuficiencia hepática. La comprensión de sus mecanismos de transmisión es menos clara que para la hepatitis A, B y D, pero causa cronicidad en más de 85% de los pacientes infectados. La hepatitis C era la principal causa de hepatitis posterior a transfusión hasta que se desarrolló una prueba serológica para detección en donadores de sangre.

EPIDEMIOLOGÍA

Tal como ocurre con la hepatitis B, la hepatitis C se transmite por vía parenteral. La transmisión del HCV por medio de la sangre está bien documentada, de hecho, hasta que se introdujeron las pruebas en la sangre para transfusiones, ésta era la principal causa de la mayoría de los casos de hepatitis postransfusional. El examen de la sangre de los donadores en busca de anticuerpos ha reducido en 80 a 90% la hepatitis como consecuencia de transfusión. La hepatitis C se puede transmitir por vía sexual, pero a un grado mucho menor que la hepatitis B. Compartir jeringas representa hasta 40% de los casos. En EUA, 3.5 millones de personas (1.8%) tienen anticuerpos contra la hepatitis C. Desde el decenio de 1980, los brotes de hepatitis C se han asociado con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Para reducir este riesgo, todos los productos de IGIV con autorización para uso en EUA tienen ahora un paso adicional de inactivación viral incluido en el proceso de fabricación. Lo que es más, todos los productos de inmunoglobulina (incluyendo inmunoglobulina intramuscular, la cual no se ha asociado con hepatitis C) que carecen del paso de inactivación viral ahora se excluyen si se detecta virus de hepatitis C por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Otros individuos considerados en riesgo de contagio por hepatitis C son los trabajadores de la salud, debido a los posibles pinchazos con agujas, y los pacientes crónicos en hemodiálisis y sus cónyuges. La transmisión vertical también ocurre durante los partos.

La principal vía de transmisión era por sangre y derivados sanguíneos, pero ahora es por "compartir jeringas"

PATOGÉNESIS

El HCV se transmite a través de sangre y sus derivados, invade e infecta los linfocitos B y T y los monocitos en sangre periférica, y avanza al principal sitio de infección: el hígado. La tasa de replicación viral en los hepatocitos es muy alta (1×10^{12} viriones por día), dado que 10% de las células hepáticas se infectan. La tasa elevada de replicación viral provoca un aumento en el nivel de heterogeneidad viral, lo cual permite que el virus evada la respuesta inmunitaria del hospedador. Aunque existe poca evidencia de la influencia directa de efectos citopáticos inducidos por el HCV en los hepatocitos (células del hígado), es probable que las células T citotóxicas mediadas por el sistema inmunitario eliminen a los hepatocitos. Varios estudios recientes sugieren que la replicación del HCV puede causar lesiones citopáticas en el hígado, como lesiones histológicas con escasa infiltración inflamatoria y hepatitis C fulminante después de quimioterapia en receptores de trasplante de hígado. La respuesta inmunitaria innata da por resultado la activación de citocinas e interferón, que en algunos casos controlan de inicio la replicación viral. No obstante, las proteínas codificadas por el HCV ayudan al virus a evitar la respuesta inmunitaria innata, incluyendo la interacción del núcleo viral del HCV con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), lo cual reduce la actividad citolítica de las células T y la interferencia de las proteínas no estructurales del HCV con las vías del interferón. Además, las células asesinas naturales (NK) responden a la infección por HCV liberando perforina, que fragmenta los núcleos de las células infectadas e induce apoptosis. La infección por HCV se inhibe por medio de la liberación de interferón gamma, que recluta a las células inflamatorias intrahepáticas, estimula la respuesta de las células T cooperadoras (Th1), e induce necrosis o apoptosis de las células infectadas por este virus.

El HCV tiene tropismo por el hígado

La elevada tasa de mutaciones permite que el virus evada la respuesta inmunitaria del hospedador

La enfermedad por hepatitis C está mediada principalmente por el sistema inmunitario

Las citocinas causan inflamación en la infección por HCV

Las respuestas inmunitarias adaptativas, incluyendo las respuestas humorales y las mediadas por células, se producen después de la expresión de las proteínas del HCV, en especial por las glucoproteínas de envoltura E1 y E2. Los anticuerpos contra el HCV aparecen varias semanas después de la infección y debido a la presión selectiva del hospedero, ocurren mutaciones en las proteínas E2/E1, lo cual permite que el virus evada las respuestas inmunitarias humorales y que establezca una infección persistente. Más importante aún, los anticuerpos contra el HCV han estado implicados en daño hístico debido a la formación de complejos inmunitarios. Ejemplos de tal daño a los tejidos son los anticuerpos antinucleares, autoanticuerpos que actúan contra el citocromo P450 y anticuerpos que funcionan contra el hígado y el riñón.

Los complejos inmunitarios también se depositan en otros tejidos y causan algunos de los otros problemas extrahepáticos, como vasculitis, artritis, glomerulonefritis y demás. En ausencia de una intensa respuesta inmunitaria humoral contra la infección por HCV, los linfocitos T citotóxicos (CTL) o linfocitos T CD8 son esenciales para la eliminación de la infección, y cualquier alteración en la inmunidad mediada por células puede ser un factor importante para un alto nivel de cronicidad en los pacientes infectados. Los linfocitos T CD8 eliminan el HCV por apoptosis de los hepatocitos infectados e inhibición de la replicación viral inducida por interferón gamma. La respuesta de los CTL es menos eficaz en pacientes con infección crónica por HCV en comparación con la de los pacientes con infección aguda. Asimismo, los linfocitos T CD4 representan un importante papel en la patogénesis del HCV al secretar diversas citocinas proinflamatorias relacionadas con la muerte de los hepatocitos. Durante la infección aguda, la elevación en las transaminasas séricas se relaciona con daño celular y la lesión hepática está mediada por el sistema inmunitario. Es probable que la infección crónica progrese como resultado del desequilibrio entre las citocinas Th1 y Th2. Las citocinas Th1, como la interleucina 2 (IL-2) y TNF-α, se asocian con enfermedad hepática agresiva, en tanto que las citocinas Th2 (IL-10) se relacionan con una presentación más leve. La expresión del TNF-α causa daño hepático y detona una "tormenta de citocinas" que causa daño hepático en pacientes con infección crónica (**figura 13-13**). ::: tormenta de citocinas, pág. 123

Los anticuerpos contra el HCV causan daño al hígado y a otros tejidos debido a la formación de complejo inmunitario

La infección por HCV causa desequilibrio entre las citocinas Th1 y Th2

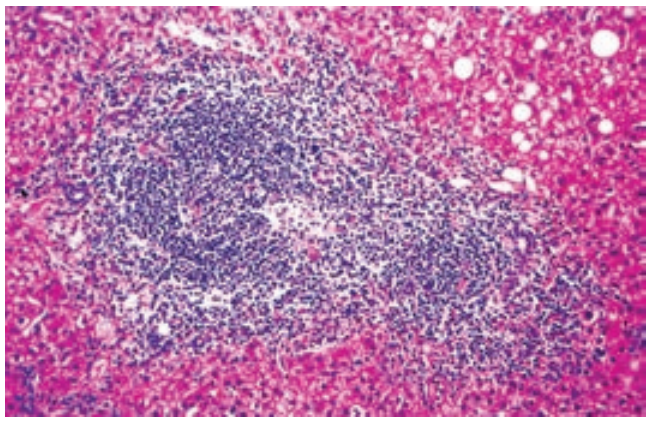


FIGURA 13-13. Inflamación en infección crónica por virus de hepatitis C (HCV). Puede observarse la inflamación crónica del área portal con un agregado linfoide en el centro. En los bordes del área portal, interconexión del parénquima y del tejido conjuntivo portal, la inflamación se extiende hacia el exterior, destruyendo los hepatocitos y expandiendo el tracto portal por medio de necrosis gradual. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

La expresión de algunas citocinas activa una tormenta de citocinas que causa daño hepático

Además del estado inmunitario del hospedador, sus factores genéticos representan una importante función en la patogénesis del HCV. Uno de tales factores es el alelo DR5 del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II que, según se ha demostrado, está asociado con menor incidencia de cirrosis en individuos con infección por HCV. Un estudio identificó los CTL restringidos por HLA A2 en 97% de los pacientes con hepatitis C crónica. Varios factores extrínsecos, como el abuso del alcohol y el tabaquismo, se relacionan con el progreso de la hepatitis C crónica. La influencia de la edad, género y raza debido a variaciones en factores genéticos también se ha relacionado con el progreso de la hepatitis C. La coinfección con otros virus, como VIH, HBV, VHA y virus linfotrófico humano de linfocitos T, influye en el resultado de la enfermedad producida por HCV.

Los factores del hospedador tienen una importante función en el progreso de la enfermedad provocada por el HCV

El abuso del alcohol y el tabaquismo influyen en la gravedad de la hepatitis

Los pacientes con infección por HCV pueden desarrollar cirrosis hepática con incremento en el riesgo de CHC (carcinoma hepatocelular). También se ha sugerido que el alcoholismo aumenta la tasa de CHC en pacientes con infección por hepatitis C. Asimismo se cree que es probable que el CHC sea causado por daño prolongado, seguido de rápida tasa de crecimiento de hepatocitos durante la regeneración del hígado, la cual quizá esté mediada por algunas citocinas. Estudios recientes sugieren que diversas interacciones de las proteínas del HCV con las células del hospedador pueden representar un papel en el desarrollo de este tipo de cáncer, incluyendo alteración en el ciclo celular, regulación ascendente de los oncogenes y pérdida de las funciones del gen supresor tumoral. Se ha mostrado que la proteína del núcleo del HCV perturba y modifica el crecimiento del ciclo celular. El núcleo viral interactúa en forma directa o indirecta con los componentes o vías que conducen a la oncogénesis como los genes supresores tumorales (*p53, p73*), proteína cinasa, ciclo celular, y proliferación y diferenciación celular. Además, la proteína no estructural del HCV, NS5A, participa en la transformación, diferenciación y oncogénesis celular.

En la hepatitis C crónica existe un aumento en el riesgo de CHC

El núcleo del HCV y la proteína NS5A están implicados en la oncogénesis

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El periodo de incubación de la hepatitis C promedia 6 a 12 semanas. En general, la infección es asintomática o leve y anictérica en 75% de los pacientes, pero produce un estado crónico de portador en hasta 85% de los pacientes adultos. La hepatitis fulminante por HCV es muy poco común en EUA. La duración promedio desde el momento de la infección al desarrollo de hepatitis crónica es de 10 a 18 años. La cirrosis y el CHC son secuelas tardías de la hepatitis crónica. La infección tiende a presentar altibajos, a menudo es asintomática y puede asociarse con valores elevados o normales de ALT en suero (**figura 13-14**). La hepatitis C crónica es la principal causa infecciosa de patología hepática crónica y trasplante de hígado en EUA.

La enfermedad aguda en general no es evidente

La infección crónica es común

DIAGNÓSTICO

Los antígenos contra la hepatitis C no se detectan en sangre, así que las pruebas diagnósticas intentan demostrar la presencia de anticuerpos; por desgracia, las respuestas de los anticuerpos en la enfermedad aguda siguen siendo negativas durante 1 a 3 semanas después del inicio clínico y quizá nunca sean positivas en hasta 20% de los pacientes con enfermedad aguda en proceso de recuperación. Las pruebas actuales miden anticuerpos a múltiples antígenos de la hepatitis C, ya sea mediante inmunoensayo enzimático o prueba de inmunotransferencia (*immunoblot*). Incluso con estos nuevos métodos de valoración es posible que el anticuerpo IgG contra la hepatitis C no se desarrolle hasta por cuatro semanas, lo cual dificulta el diagnóstico sérico de la hepatitis C aguda. Es posible emplear análisis cuantitativos del RNA de la hepatitis C para diagnóstico, predicción de respuesta al IFN y monitoreo de la terapia, pero no existe una correlación muy buena entre carga viral e histología. La genotipificación es importante para la terapia, ya que el tipo 1 (el más común en EUA) requiere el periodo más largo de tratamiento.

Las respuestas de anticuerpos por lo general se demoran

El RNA de la hepatitis C se puede detectar y cuantificar por PCR

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento combinado de la hepatitis C parece tener beneficios, pero puede diferirse durante semanas para determinar si la infección se resuelve en forma espontánea. La terapia combinada con IFNα y ribavirina es el tratamiento preferido en la actualidad para los pacientes con evidencia de hepatitis crónica debida a hepatitis

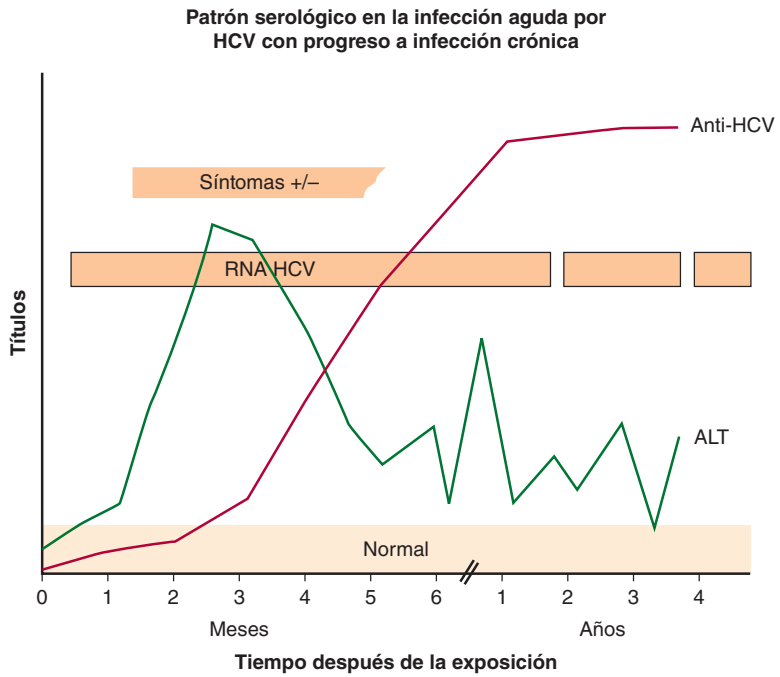


FIGURA 13-14. Secuencia de aparición de viremia, alanina aminotransferasa (ALT), síntomas, anticuerpos en infección aguda por virus de hepatitis C (HCV) y progreso a infección crónica.

C. Los criterios para iniciar el tratamiento son polémicos, pero la mayoría de los médicos iniciarían el tratamiento en un paciente con histología hepática anormal y concentraciones elevadas de enzimas hepáticas. Las respuestas son mejores en pacientes con otros genotipos distintos al 1 y aquellos con títulos iniciales bajos de RNA viral. Los corticosteroides no son útiles. La evitación del uso de drogas inyectables y las pruebas con derivados de la sangre son medidas preventivas importantes. La inmunoglobulina sérica como profilaxis no protege contra la hepatitis C.

La terapia combinada puede beneficiar a algunas personas con infección crónica

La inmunoglobulina quizá no brinde protección; no existe una vacuna

HEPATITIS E

El virus de hepatitis E es la causa de otra forma de hepatitis que se transmite por vía fecal-oral y que, en consecuencia, se parece a la hepatitis A. El virus de hepatitis E es un virus RNA positivo de una sola cadena que es similar a (pero diferente de) los calicivirus. Las partículas virales en las heces son esféricas, de 27 a 34 nm de diámetro, con simetría icosaédrica y sin envoltura, y exhiben espinas en su superficie. Como la hepatitis A, la infección por este virus es con frecuencia subclínica. Cuando es sintomática, sólo causa enfermedad aguda que puede ser fulminante y conducir a la muerte, en especial en mujeres embarazadas. En áreas en desarrollo en las que es endémica, la hepatitis E tiene la tasa más elevada de ataque en adultos jóvenes y en general se asocia con agua potable contaminada. No parece contagiarse entre personas. La mayoría de los casos de infección por hepatitis E se han identificado en países en desarrollo que tienen una salubridad deficiente (p. ej., Asia, África y el subcontinente indio) y en estas zonas se han descrito epidemias recurrentes (**figura 13-15**). En fechas recientes se han reconocido casos en países desarrollados como EUA; la mayoría han ocurrido en visitantes o inmigrantes provenientes de áreas endémicas. El periodo de incubación de la hepatitis E es cercano a los 40 días. El diagnóstico se puede confirmar demostrando la presencia del anticuerpo IgM específico, aunque muy pocos laboratorios realizan esta prueba. La inmunoglobulina sérica no parece brindar protección y no existe tratamiento. Es posible que en pacientes gravemente enfermos el único recurso sea un trasplante.

La hepatitis E se contagia de manera similar a la hepatitis A

En general se asocia con agua potable contaminada

HEPATITIS G

En 1995 se descubrió el virus G de la hepatitis (HGV) o virus GB C (GBV-C) en el suero de dos pacientes. El HGV y el GBV-C son dos aislados del mismo virus. La hepatitis G es un virus RNA de 9 a 10 kb, similar al de la hepatitis C y perteneciente a la familia Flaviviridae. La estructura del virión en la hepatitis G es similar a la del HCV. Se ha descubierto que el HGV se replica en los linfocitos en lugar de hacerlo en los hepatocitos. Una valoración de anticuerpos puede detectar la infección pasada, pero no presente, y la detección de infección aguda por este virus requiere una prueba PCR del RNA viral en suero. Hasta 2% de la sangre de donadores voluntarios y 35% de los pacientes con infección por VIH dan resultados positivos del RNA de hepatitis G, que es un virus transportado por sangre. Además de estar estrechamente relacionado con el virus de hepatitis C, los datos sugieren que de 10-20% de los pacientes infectados con hepatitis C también tienen infección por hepatitis G. Dada esta asociación, ha sido difícil valorar qué contribución tiene la hepatitis G a la enfermedad clínica. Los pacientes infectados por ambos virus no parecen tener una enfermedad más intensa que aquellos infectados sólo por HCV.

Es un virus RNA similar a la hepatitis C

FIGURA 13-15. Distribución de la infección por virus de hepatitis E entre los países en los que se han identificado brotes (mostrados en negro). (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

Actualmente el papel en la enfermedad en humanos aún es incierto

La infección por HGV puede prolongar la supervivencia en pacientes con SIDA

En la actualidad no existe ninguna prueba serológica útil ni se ha establecido un tratamiento para los pacientes con HGV. Varios estudios sugieren que la viremia por HGV prolonga la supervivencia en individuos VIH-positivos después de la seroconversión.

ESTUDIO DE CASO

UN DESCUBRIMIENTO DE LABORATORIO

Un varón de 45 años se sometió a un examen físico de rutina en relación con la solicitud de un seguro de vida. Todas las pruebas físicas y de laboratorio estuvieron dentro de límites normales, excepto por un nivel de bilirrubina de 2.6 mg/mL. El paciente había visitado Nepal hacía un año y reconoció haber compartido drogas intravenosas cuando estudiante. Nunca había tenido hepatitis aguda.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál es la causa más probable de la elevación de bilirrubina en este hombre?

A. Hepatitis A
B. Hepatitis B
C. Hepatitis C
D. Hepatitis D
E. Hepatitis E

■ ¿Cuál prueba de laboratorio tendría más probabilidad de indicar el diagnóstico?

A. Análisis de anticuerpos de IgM específicos
B. Análisis de anticuerpos IgG específicos
C. Análisis cuantitativo de DNA viral
D. Análisis genotípico viral
E. Alanina aminotransferasa sérica

■ ¿Cuál prueba de laboratorio es más útil para pronosticar la respuesta al tratamiento?

A. Carga viral cuantitativa
B. Genotipo viral
C. Análisis de anticuerpo IgG específico
D. Análisis *Western blot*
E. Inmunoensayo enzimático cuantitativo

RESPUESTAS

1(C), **2**(B), **3**(B)

CAPÍTULO 14

Herpesvirus

Los herpesvirus humanos pertenecen a la familia Herpesviridae, que consiste en grandes virus DNA de doble cadena con envoltura y que producen infecciones que van desde dolorosas úlceras cutáneas y genitales a varicela, encefalitis y sarcoma de Kaposi. Existen ocho miembros en la familia que infectan a los humanos, incluyendo dos virus de herpes simple (VHS-1 y VHS-2), el virus de varicela zóster (VZV), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (EBV) y los herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8; **cuadro 14-1**). Además, un herpesvirus de los simios, el virus del herpes B, ha provocado enfermedades humanas en ocasiones.

Grandes virus DNA de cadena doble con envoltura

HERPESVIRUS: CARACTERÍSTICAS GRUPALES

Virología

Todos los herpesvirus son similares desde el punto de vista morfológico, con un tamaño general de 180 a 200 nm. El núcleo de DNA es de hasta 75 nm de diámetro y se encuentra rodeado de una cápside icosaédrica. Sobre la cápside se halla una región llena de proteína llamada tegumento. El exterior de la partícula viral está cubierto de una envoltura de lipoproteína que se deriva de la membrana nuclear de la célula hospedadora (huésped) infectada. La envoltura contiene al menos nueve glucoproteínas que se proyectan de la misma como estructuras en forma de espinas. El genoma viral es de gran tamaño, en un rango de 125 a 240 kbp de DNA, que codifica cerca de 75 proteínas virales. Este genoma de gran tamaño es necesario ya que los herpesvirus a menudo infectan células indivisibles y, por tanto, necesitan proporcionar sus propias enzimas para la síntesis del DNA. En la **figura 14-1** se muestra un ejemplo del virión del virus del herpes simple como estructura viral representativa para los herpesvirus. El genoma lineal de DNA de doble hebra se encuentra rodeado de una cápside icosaédrica encerrada por glucoproteínas que contienen una membrana lipídica de doble capa que se deriva principalmente de la membrana nuclear de la célula. El espacio entre la cápside y la envoltura es una región llena de proteína denominada **tegumento**, que contiene proteínas y enzimas virales que se requieren de forma inmediata para la replicación viral después de la infección. A pesar de la similitud morfológica entre los herpesvirus, existen diferencias sustanciales en sus secuencias genómicas y, a su vez, en sus glucoproteínas y polipéptidos estructurales. El análisis antigénico es un medio importante para diferenciar entre los herpesvirus a pesar de ciertas reacciones cruzadas (p. ej., entre el VHS y el VZV).

Morfología similar entre herpesvirus pero diferencias en secuencia genómica

Pueden infectar células indivisibles

Con base en ciertas semejanzas virológicas, los herpesvirus se pueden dividir en tres subfamilias de herpesvirus α, β y γ. Los VHS-1 y -2, así como el VZV, se encuentran en la subfamilia α; el CMV, HHV-6 y HHV-7 se hallan en la subfamilia β y el EBV y el HHV-8 se ubican en la subfamilia γ.

Los tropismos celulares de los distintos virus varían de manera significativa. El VHS tiene el rango más amplio; se replica en diversas células hospedadoras animales y humanas, aunque sólo afecta a los humanos en la Naturaleza. El VZV infecta sólo a los humanos y se cultiva de mejor manera en células de origen humano, aunque algunas cepas adaptadas en laboratorio pueden desarrollarse en líneas celulares primates. El CMV humano se replica bien sólo en líneas celulares humanas de fibroblastos diploides. El EBV no se replica en los sistemas de cultivo celular utilizados más a menudo, pero se puede desarrollar en cultivos de células linfoblastoides humanas o primates; de preferencia, HHV-6 y -7 se desarrollan en cultivos celulares de linfocitos T.

El herpes simple tiene el rango más amplio de tropismo celular

De manera característica, todos estos agentes producen una infección inicial seguida de un periodo de infección latente en el que el genoma del virus se encuentra presente en las células, pero no se recupera el virus infeccioso. Durante la infección latente de las células, el DNA viral se mantiene como episoma (no integrado), con una expresión limitada de los genes virales específicos que se necesitan para sostener la latencia. Después, la reactivación del virus a causa de complejas interacciones hospedador-virus puede provocar una enfermedad recurrente. Por ejemplo, los pacientes inmunocomprometidos, en especial aquellos con una inmunidad celular alterada, tienen frecuentes reactivaciones de los herpesvirus, lo que puede conducir a patologías graves.

La latencia viral y la reactivación son típicas de todos los herpesvirus

Replicación

La replicación del VHS es representativa de todos los herpesvirus, como lo muestra la **figura 14-2**; por lo general, el VHS ocasiona una infección lítica en las células epiteliales y una infección latente en las células neuronales. Las glucoproteínas en la envoltura del VHS interactúan con los receptores celulares, incluyendo sulfato de heparán, para provocar la fusión con la membrana celular. La fusión introdu-

CUADRO 14-1 Herpesvirus humanos

DESIGNACIÓN	NOMBRE COMÚN	TRANSMISIÓN	UBICACIÓN DE LA INFECCIÓN PRIMARIA	ENFERMEDAD	UBICACIÓN DE INFECCIÓN LATENTE
HHV-1	Virus del herpes simple 1 (VHS-1)	Contacto cercano	Células mucoepiteliales	Oral (ampollas febriles), lesiones oculares; encefalitis	Ganglios nerviosos
HHV-2	Virus del herpes simple 2 (VHS-2)	Contacto cercano Transmisión sexual	Células mucoepiteliales	Lesiones genitales, anales; infecciones neonatales graves; meningitis	Ganglios nerviosos
HHV-3	Virus de varicela zóster (VZV)	Vía respiratoria Inhalación Contacto cercano	Células mucoepiteliales	Varicela (infección primaria); herpes zóster o culebrilla (reactivación)	Ganglios nerviosos
HHV-4	Virus de Epstein-Barr (EBV)	Saliva Besos	Linfocitos B	Mononucleosis infecciosa (infección primaria); tumores, incluyendo tumores de linfocitos B (linfoma de Burkitt, linfomas inmunoblásticos en pacientes inmunosuprimidos); carcinoma nasofaríngeo, algunos tumores de linfocitos T	Linfocitos B
HHV-5	Citomegalovirus (CMV)	Contacto cercano, transmisión sexual Congénito Sangre a sangre Trasplante	Leucocitos (T y B) Linfocitos Monocitos	Mononucleosis; infección congénita grave; infecciones en pacientes inmunocomprometidos (gastroenteritis, retinitis, neumonía)	Monocitos, neutrófilos, células endoteliales vasculares
HHV-6	Herpesvirus humano 6	Contacto cercano Vía respiratoria	Linfocitos T	Roséola en lactantes (infección primaria); infecciones en pacientes receptores de autoinjertos (neumonía, insuficiencia de la médula ósea)	Linfocitos T, monocitos, macrófagos
HHV-7	Herpesvirus humano 7	Saliva Contacto cercano	Linfocitos T	Algunos casos de roséola (infección primaria)	Linfocitos T CD4+
HHV-8	Herpesvirus asociado con sarcoma de Kaposi (KSHV), herpesvirus humano 8	Transmisión sexual	Linfocitos B Células mononucleares de sangre periférica	Tumores, incluyendo sarcoma de Kaposi; algunos linfomas de linfocitos B	Tumores con infección viral

ce la cápside y el DNA al citoplasma y migra hacia el núcleo celular, donde se circulariza el genoma. La transcripción del genoma complejo de gran tamaño se regula de manera secuencial a manera de cascada. Se fabrican tres clases diferentes de mRNA: (1) mRNA tempranos inmediatos (IE) codificados por genes α (sintetizados entre 2 a 4 horas después de la infección), que codifican proteínas que inician y regulan la transcripción viral; (2) mRNA tempranos (E) codificados por genes β, que codifican proteínas no estructurales adicionales (proteínas de unión del DNA, DNA polimerasa, timidina cinasa) implicadas en la replicación del DNA, así como proteínas estructurales menores; y (3) mRNA tardíos (L) codificados por genes γ, sintetizados 12 a 15 horas después de la infección, que codifican proteínas estructurales importantes (cápside y glucoproteínas de la envoltura). Las proteínas tempranas (E) timidina cinasa y DNA polimerasa son diferentes de las enzimas de la célula hospedadora y, por ende, son blancos importantes para la quimioterapia antiviral. La expresión genética es coordinada (es decir, la síntesis de los productos genéticos tempranos interrumpe los productos IE e inicia la replicación del genoma); algunas de las proteínas estructurales tardías se producen de manera independiente de la replicación del genoma, mientras que otras se producen sólo después de la replicación. El patrón de la replicación del DNA viral es complejo y ocasiona la formación de concatémeros de DNA de alto peso molecular.

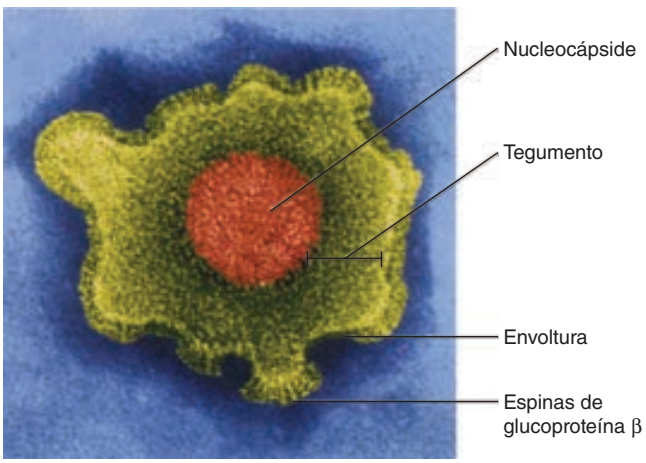


FIGURA 14-1. Estructura del virión del virus del herpes simple. (Reproducida, con autorización, de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

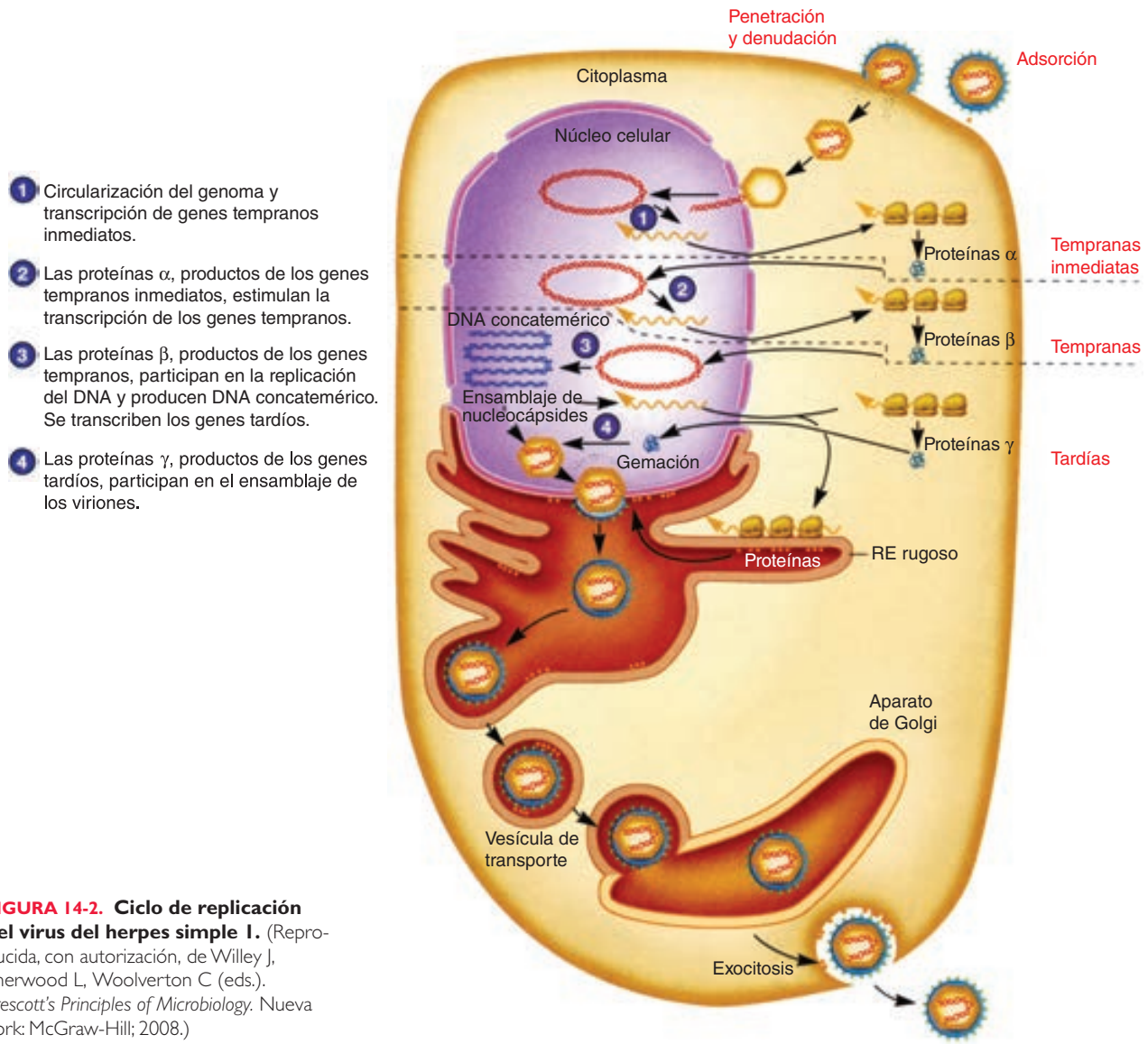

1 Circularización del genoma y transcripción de genes tempranos inmediatos.
2 Las proteínas α, productos de los genes tempranos inmediatos, estimulan la transcripción de los genes tempranos.
3 Las proteínas β, productos de los genes tempranos, participan en la replicación del DNA y producen DNA concatemérico. Se transcriben los genes tardíos.
4 Las proteínas γ, productos de los genes tardíos, participan en el ensamblaje de los viriones.
Penetración y denudación
Adsorción
Citoplasma
Núcleo celular
Proteínas α
Tempranas inmediatas
DNA concatemérico
Proteínas β
Tempranas
Ensamblaje de nucleocápsides
Proteínas γ
Tardías
Gemación
Proteínas
RE rugoso
Aparato de Golgi
Vesícula de transporte
Exocitosis

FIGURA 14-2. Ciclo de replicación del virus del herpes simple 1. (Reproducida, con autorización, de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Los concatémeros genómicos se fragmentan y empaquetan en cápsides prefabricadas en el núcleo celular. La replicación de los genomas virales desencadena la transcripción de genes tardíos (gamma) para la síntesis de las proteínas estructurales virales. Después de la síntesis de las proteínas de la cápside, éstas se transportan al núcleo de la célula, donde se lleva a cabo su ensamblaje con el DNA.

Se producen tres clases de mRNA

Expresión genética coordinada

La envoltura se adquiere a partir de las laminillas internas de la membrana nuclear de la célula. La gemación sucede a nivel de las membranas nucleares internas y, después, los viriones ingresan al citoplasma para liberarse a través del retículo endoplásmico. La infección por VHS parece ser un proceso "dispendioso": sólo 25% del DNA/proteínas virales producidas se incorporan en los viriones. El resto se acumula dentro de la célula que, a la larga, muere. Además, la proporción de partículas virales incompletas contra completas es de cerca de 1 000 a 1. La mayoría de los herpesvirus paraliza el metabolismo de la célula hospedadora y a final de cuentas ocasiona la muerte celular, a excepción del CMV que, de hecho, estimula la síntesis celular de ácidos nucleicos y proteínas.

La mayoría de los herpesvirus, a excepción del CMV, interrumpen el metabolismo de la célula hospedadora

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Virología

Existen dos tipos diferenciados epidemiológicos y antigénicos del VHS (VHS-1 y VHS-2). Los genomas DNA de ambos son moléculas lineales de doble cadena que contienen aproximadamente 150 kbp. Sus ácidos nucleicos demuestran una homología de secuencias cercana a 50%, que es considerablemente mayor a la que se muestra

entre estos virus y otros herpesvirus. El VHS-1 y el VHS-2 comparten antígenos en casi todas sus glucoproteínas de superficie y otros polipéptidos estructurales, pero las diferencias en glucoproteína gB permiten que se les distinga (es decir, el VHS-1 tiene gB1 y el VHS-2 tiene gB2). Existen numerosas cepas tanto de VHS-1 como de VHS-2. De hecho, por medio del análisis de endonucleasas de restricción del genoma viral, se ha encontrado que la mayoría de las cepas ya sea de VHS-1 o de VHS-2 difieren hasta cierto grado, excepto en casos relacionados desde el punto de vista epidemiológico, como en pares madre-lactante y en parejas sexuales.

El VHS-1 y el VHS-2 son diferentes en términos epidemiológicos, antigénicos y por homología del DNA

Las cepas individuales difieren por medio de técnicas de endonucleasas de restricción

Enfermedad por herpes simple

CÁPSULA CLÍNICA

Los virus del herpes simple son los más conocidos entre todos los virus, dada su frecuencia de infección y su propensión a ocasionar vesículas y úlceras recurrentes en áreas de la piel y de las membranas mucosas. Estos virus pueden ocasionar patologías progresivas en personas inmunocomprometidas y encefalitis en hospedadores normales. Las infecciones adquiridas por los lactantes en el momento de su nacimiento o poco tiempo después pueden ser particularmente devastadoras. Los dos tipos varían un tanto en su predilección por causar lesiones "por encima de la cintura" (VHS-1) o "por debajo de la cintura" (VHS-2). Como en el caso de todos los herpesvirus, persisten de manera latente y se reactivan para producir excreciones virales, enfermedades virales, o ambas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus del herpes simple tienen una distribución mundial. No existen vectores animales conocidos y, en apariencia, los seres humanos son el único reservorio natural. La modalidad principal de transmisión o contagio es por medio del contacto directo con las secreciones infectadas. Los estudios seroepidemiológicos indican que la prevalencia de anticuerpos contra el VHS varía según la edad y nivel socioeconómico de la población estudiada. En la mayoría de los países en desarrollo, 90% de la población tiene anticuerpos contra el VHS-1 para los 30 años de edad. En EUA, el anticuerpo contra el VHS-1 se encuentra en cerca de 60 a 70% de las poblaciones adultas de clase media; sin embargo, el porcentaje es mayor entre grupos socioeconómicos más bajos.

No hay reservorios animales

Alta seroprevalencia entre humanos, que aumenta con la edad

Es poco común la detección del anticuerpo contra VHS-2 antes de la pubertad. El virus se asocia con la actividad sexual, y la transmisión sexual directa es el modo principal de propagación. Cerca de 15 a 30% de los adultos sexualmente activos en los países industrializados de Occidente tienen anticuerpos contra el VHS-2. El virus se puede aislar a partir del cuello de la matriz y de la uretra de cerca de 5 a 12% de los adultos que acuden a las clínicas de enfermedades de transmisión sexual; muchos de estos pacientes son asintomáticos o presentan lesiones pequeñas que se pasan por alto en la piel del pene o de la vulva. La eliminación asintomática explica la transmisión a partir de una pareja que no tiene lesiones genitales activas y, con frecuencia, sin antecedentes de herpes genital. El herpes genital no es una enfermedad de notificación obligatoria en EUA, pero se estima que se presentan más de un millón de casos nuevos por año.

La infección por VHS-2 se vincula con la actividad sexual

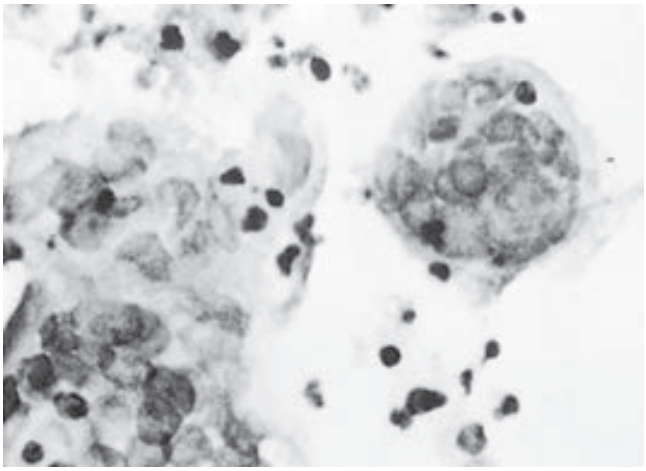


FIGURA 14-3. Células gigantes multinucleadas de una lesión por virus del herpes simple.

PATOGÉNESIS

Infecciones agudas

Tanto el VHS-1 como el VHS-2 inicialmente infectan y se replican en las células mucoepiteliales y provocan algún tipo de infección lítica o productiva para después establecer una infección latente en las neuronas (células de los ganglios sensoriales). Los cambios patológicos durante las infecciones agudas consisten en el desarrollo de células gigantes multinucleadas (**figura 14-3**), degeneración vacuolar de las células epiteliales, necrosis focal, cuerpos de inclusión intranuclear eosinofílicos, y una respuesta inflamatoria que se caracteriza por una infiltración inicial de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y una infiltración subsiguiente de células mononucleares. El virus puede propagarse dentro o entre neuronas o a través de las redes celulares de apoyo de un axón o nervio, lo que produce infecciones latentes de los ganglios sensoriales o de los nervios autónomos. La difusión del virus puede presentarse mediante transferencia célula a célula, por lo que puede no verse afectada por las inmunoglobulinas circulantes.

La infección produce inflamación y células gigantes

El virus puede infectar y extenderse en axones y ganglios

Infección latente

En los humanos, mediante técnicas de cocultivo, se ha demostrado infección latente por VHS-1 en los ganglios de los nervios trigémino, cervical superior y vago, y de manera ocasional, en los ganglios

de la raíz dorsal en S2-S3. Se ha demostrado infección latente por VHS-2 en la región sacra (S2-S3). La infección latente de tejido nervioso por VHS no ocasiona la muerte de la célula; no obstante, el mecanismo exacto de la interacción del genoma viral con la célula no se comprende del todo. En cada neurona con infección latente se encuentran varias copias del genoma viral del VHS. Existen en forma circular extracromosómica dentro del núcleo y se lleva a cabo la transcripción de sólo una pequeña porción del genoma viral. Debido a que la infección latente no parece requerir de la síntesis de polipéptidos virales tempranos o tardíos, los fármacos antivirales dirigidos en contra de las enzimas timidina cinasa o DNA polimerasa virales no erradican al virus en la etapa latente.

En la infección latente no se sintetizan polipéptidos virales tempranos o tardíos

La reactivación del virus a partir de células ganglionares con infección latente con la liberación subsiguiente de viriones infecciosos parece explicar la mayoría de las recurrencias de las infecciones tanto genitales como bucolabiales. Se desconocen los mecanismos mediante los cuales se reactiva una infección latente. Los factores precipitantes que se sabe inician la reactivación del VHS incluyen exposición a la luz ultravioleta, luz solar, fiebre, exaltación, estrés emocional y traumatismos (p. ej., por intubación).

La reactivación puede precipitarse por exposición al sol, fiebre o traumatismos

Se han propuesto dos teorías de cómo el herpes latente alcanza los sitios periféricos, incluyendo las teorías ganglionar y de disparador cutáneo. En la teoría ganglionar, los cambios metabólicos encienden el ciclo de replicación viral y el virus viaja por los nervios periféricos hasta la piel, donde se replica en las células epidérmicas, produciendo lesiones. La teoría del disparador cutáneo propone que debido a la multiplicación crónica del virus dentro del ganglio, hay una eliminación intermitente del virus a través del axón nervioso hacia la piel.

INMUNIDAD

Los factores del hospedador tienen un efecto importante sobre las manifestaciones clínicas de la infección por el VHS. Muchos episodios de infección por VHS son asintomáticos o levemente sintomáticos. Los episodios sintomáticos clínicos iniciales de la enfermedad son más graves que los episodios recurrentes, probablemente a causa de la presencia de anticuerpos anti-VHS y linfocitos inmunes en personas con infecciones recurrentes. La infección anterior con VHS-1 puede proteger en contra o limitar la duración de los síntomas y lesiones de una infección subsiguiente por VHS-2 a causa de cierto grado de protección cruzada.

Existe cierta protección cruzada entre el VHS-1 y el VHS-2

Las respuestas inmunitarias tanto celulares como humorales son importantes para la inmunidad contra el VHS. Los anticuerpos neutralizantes dirigidos en contra de las glucoproteínas de la envoltura del VHS parecen ser importantes en la prevención de una reinfección exógena. La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) puede tener importancia en la limitación de la transmisión inicial del VHS. Para la segunda semana después de la infección, es posible detectar los linfocitos T citotóxicos, que tienen la capacidad de destruir las células infectadas por el VHS antes de que se complete el ciclo de replicación. Por el contrario, en el caso de pacientes inmunosuprimidos, en especial aquellos con una depresión de la inmunidad mediada por células, la reactivación del VHS puede asociarse con una excreción viral prolongada y con la persistencia de las lesiones.

La ADCC puede limitar la extensión inicial del VHS; los linfocitos T citotóxicos destruyen a las células infectadas por el VHS

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Herpes simple tipo 1

Aunque no siempre, por lo general la infección por VHS-1 es "por encima de la cintura". De manera característica, consiste en lesiones vesiculares solas o agrupadas que se vuelven pustulares y que se unen para formar ulceraciones sencillas o múltiples. En las superficies secas, estas úlceras se encostran antes de sanar; en las superficies mucosas, se epitelizan de manera directa. El VHS se puede aislar a partir de casi todas las lesiones ulcerativas, pero el volumen del virus desciende a medida que las lesiones evolucionan. Por lo general, las infecciones afectan al ectodermo (piel, boca, conjuntiva y sistema nervioso).

Las lesiones vesiculares se vuelven pustulares y después se ulceran

A menudo, la infección primaria por VHS-1 es asintomática. En casos en que es sintomática, de manera típica en niños, aparece con mayor frecuencia como una **gingivoestomatitis**, con fiebre y lesiones ulcerativas que afectan a la mucosa bucal, la lengua, las encías y la faringe. Las lesiones son dolorosas y la enfermedad aguda suele tener una duración de entre 5 y 12 días. Después de esta infección inicial, el VHS puede volverse latente dentro de los ganglios de las raíces sensoriales del nervio trigémino.

A menudo, las infecciones primarias son asintomáticas

Por lo general, las lesiones reaparecen en un área específica del labio y de la piel inmediatamente adyacente; estas lesiones se denominan mucocutáneas y con frecuencia se conocen como "fuegos" o "ampollas febriles" (**figura 14-4**). Debido a que la reactivación por lo normal procede de una sola fuente latente, es común que estas lesiones sean unilaterales. Su recurrencia puede señalarse a través

FIGURA 14-4. Lesiones fusionadas localizadas características de una reactivación de la infección por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1).

de un hormigueo o ardor premonitorio sobre el área. Las quejas sistémicas son inusuales y los episodios suelen durar alrededor de siete días. Debe señalarse que el VHS puede reactivarse y excretarse a través de la saliva sin presencia de lesiones mucosas evidentes. El VHS se ha aislado de saliva en 5 a 8% de los niños y en 1 a 2% de los adultos asintomáticos en el momento.

Los fuegos recurrentes suelen ser unilaterales

Virus en la saliva con reactivación asintomática

En ocasiones, el VHS infecta el área de los dedos o uñas. Esta infección, denominada **panadizo herpético**, es el resultado de la inoculación de secreciones infectadas a través de alguna pequeña cortada en la piel. Se desarrollan lesiones vesiculares dolorosas que forman pústulas en los dedos; a menudo se les confunde con una infección bacteriana y, por ende, se les da un tratamiento inadecuado.

El panadizo herpético imita una paroniquia bacteriana

La infección ocular por VHS es una de las causas más comunes de daño corneal y ceguera en el mundo desarrollado. Por lo general, las infecciones afectan a la conjuntiva y la córnea y se producen ulceraciones dendríticas características. Con la recurrencia de la enfermedad, es posible que se presente un compromiso más profundo con cicatrización corneal. En ocasiones, puede extenderse a las estructuras más profundas del ojo, en especial cuando se utilizan esteroides tópicos.

Las infecciones herpéticas de la córnea y la conjuntiva pueden ocasionar ceguera

Es inusual que una infección por VHS-1 ocasione encefalitis. La mayoría de los casos se presenta en adultos con altos niveles de anticuerpos anti-VHS-1, lo que sugiere una reactivación del virus latente en la raíz ganglionar del nervio trigémino y extensión de la infección productiva (lítica) hacia el área temporoparietal del cerebro. Una infección primaria por VHS con una diseminación neurotrópica del virus de los sitios periféricos por el bulbo olfatorio hacia el cerebro también puede ocasionar una infección parenquimatosa del cerebro.

La encefalitis herpética puede deberse a una reactivación

De manera característica, la encefalitis por VHS afecta a uno de los lóbulos temporales, lo que conduce a signos neurológicos focales y a edema cerebral. De no tratarse, la tasa de mortalidad es de 70%. En un sentido clínico, la enfermedad puede asemejarse a un absceso o tumor cerebral o a una hemorragia intracerebral. Un rápido diagnóstico por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del LCR ha reemplazado a la biopsia cerebral como prueba diagnóstica. El aciclovir intravenoso puede reducir la morbilidad y mortalidad de la patología, en especial si se inicia de manera puntual.

Típicamente, la encefalitis se localiza en el lóbulo temporal

El diagnóstico rápido permite el uso de terapia antiviral

Herpes simple tipo 2

El herpes genital es una importante enfermedad de transmisión sexual. Tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden ocasionar patologías genitales y los síntomas y signos de la infección aguda son similares para ambos virus. El 70% de los primeros episodios de infección genital por VHS en EUA son ocasionados por el VHS-2, y la enfermedad genital por VHS-2 también tiene mayores probabilidades de recidivas que la infección genital por VHS-1. Un 90% de los pacientes anticuerpo-positivos para VHS-2 nunca han padecido un episodio clínicamente evidente de VHS genital. En muchas instancias, el primer episodio clínico se presenta años después de la infección primaria.

FIGURA 14-5. Agrupación vesicular múltiple del herpes genital primario.

El VHS-2 se asocia con infecciones genitales

Infección primaria de herpes genital

Para los relativamente pocos individuos que desarrollan una patología clínicamente evidente de VHS genital primario, el periodo medio de incubación desde el contacto sexual hasta la presentación de lesiones es de cinco días. Las lesiones se inician como pequeñas pápulas eritematosas que pronto forman vesículas y después pústulas (**figura 14-5**). Después de 3 a 5 días, las lesiones vesiculopustulares se rompen y forman ulceraciones fusionadas dolorosas que a la larga se secan; algunas forman costra y sanan sin dejar cicatrices. En el caso de la enfermedad primaria, las lesiones genitales suelen ser múltiples (número promedio, 20), bilaterales y generalizadas. La uretra y el cuello de la matriz también se infectan con frecuencia, con ulceraciones discretas o fusionadas en el orificio cervical externo. Por lo general se exhibe inflamación y sensibilidad de los ganglios linfáticos inguinales, lo que puede persistir semanas a meses. Cerca de un tercio de los pacientes presentan síntomas sistémicos tales como fiebre, malestar y mialgia, y cerca de 1% desarrolla meningitis aséptica con rigidez nucal y cefalea extrema. Los primeros episodios de la enfermedad duran, en promedio, 12 días.

Múltiples lesiones vesiculopustulares dolorosas

Son comunes los síntomas sistémicos y la adenopatía

Infección herpética genital recurrente

En contraste con la infección primaria, el herpes genital recurrente es una enfermedad de duración más corta, normalmente localizada

en la región genital y sin síntomas sistémicos. Un síntoma común es parestesias prodrómicas en el perineo, genitales o nalgas que se presentan de 12 a 24 horas antes de la aparición de las lesiones. El herpes genital recurrente por lo normal se manifiesta con lesiones vesiculares agrupadas en la región genital externa. Los síntomas locales, como dolor y prurito son leves y con una duración de 4 a 5 días, mientras que las lesiones a menudo persisten entre 2 y 5 días.

Parestesias prodrómicas y curso más breve

Al menos 80% de los pacientes con VHS-2 genital primario sintomático desarrollarán episodios recurrentes de herpes genital en un periodo no mayor a los 12 meses. En pacientes que presentan lesiones recurrentes, la mediana del número de recurrencias es de 4 a 5 por año. No se presentan a intervalos regulares y algunos pacientes experimentan una sucesión de ataques mensuales seguidos de un periodo de quiescencia. Al paso del tiempo, el número de recidivas disminuye a una mediana de una y media a una recurrencia por año. La mayoría de las recidivas son el resultado de la reactivación del virus a partir de las raíces ganglionares dorsales. Muy rara vez las infecciones recurrentes se deben a la reinfección con una cepa distinta de VHS-2. Llega a presentarse eliminación viral recurrente del tracto genital sin patología clínicamente evidente.

Los episodios recurrentes son comunes; pueden implicar eliminación viral sin lesiones

Herpes neonatal

A menudo el herpes neonatal es el resultado de la transmisión del virus durante el parto a causa de las secreciones genitales infectadas de la madre. La infección intrauterina, aunque posible, es poco común. En la mayoría de los casos, el herpes neonatal grave se asocia con la infección primaria de una mujer seronegativa en o cerca del momento del parto. Esto provoca una exposición viral intensa del lactante seronegativo durante el proceso del nacimiento. La incidencia de infección neonatal sintomática por virus del herpes simple varía en gran manera entre poblaciones, pero se estima entre 1 por cada 6 000 y 1 por cada 20 000 partos vivos en EUA. Debido a que la respuesta inmunitaria normal se encuentra ausente en un neonato nacido de una madre con una infección primaria reciente, la infección neonatal por VHS es una enfermedad extremadamente grave con una tasa de mortalidad general de 60% y las secuelas neurológicas son elevadas para aquellos que sobreviven. Las manifestaciones varían. Algunos lactantes muestran lesiones vesiculares diseminadas con compromiso amplio de órganos internos y necrosis del hígado y glándulas suprarrenales; otros sólo presentan afectación del SNC, con letargo y convulsiones.

Normalmente se transmite de la madre durante el parto

Altas tasas de mortalidad si es diseminado

DIAGNÓSTICO

Los virus del herpes simple se cultivan en líneas celulares inoculadas con secreciones o lesiones infectadas. Los efectos citopáticos del VHS normalmente se pueden demostrar 24 a 48 horas después de la inoculación del cultivo. Los aislados de VHS-1 y VHS-2 se pueden diferenciar mediante la tinción de las células infectadas con anticuerpos monoclonales tipoespecíficos para ambos virus. Un frotis directo preparado de la base de una lesión sospechada y teñido ya sea con el método Giemsa o Papanicolaou puede mostrar inclusiones intranucleares o células gigantes multinucleadas típicas del herpes (prueba de Tzanck), pero este método es menos sensible que el cultivo viral y no es específico. Se pueden ver cambios similares en las células infectadas por VZV. Los inmunoensayos enzimáticos y las pruebas de inmunofluorescencia son evaluaciones rápidas y relativamente sensibles para la detección directa del antígeno herpético en las lesiones. Aunque las versiones iniciales de estos análisis no culturales carecían de sensibilidad, los procedimientos más recientes presentan correlaciones con los cultivos que se acercan a 90%. No debe utilizarse la serología para el diagnóstico de infecciones activas por VHS, como las que afectan los sistemas genital o nervioso central; a menudo, no hay cambios en el título de anticuerpos cuando sucede una reactivación. La serología puede ser de utilidad para detectar a los pacientes con infecciones asintomáticas por VHS-2. La mejor manera para diagnosticar una encefalitis por VHS es realizar una PCR con líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre.

Rápido crecimiento en muchos sistemas de cultivo celular

VHS-1 y VHS-2 se distinguen mediante anticuerpos monoclonales tipoespecíficos

Inmunoensayo enzimático, inmunofluorescencia y PCR para un diagnóstico rápido

TRATAMIENTO

Se han desarrollado varios fármacos antivirales que inhiben el VHS. El más efectivo y comúnmente utilizado es el análogo nucleósido aciclovir, que se convierte por medio de una enzima viral (timidina cinasa) a una forma monofosfato y, después, por las enzimas celulares a la forma trifosfato, que es un inhibidor potente de la DNA polimerasa viral. El aciclovir disminuye la duración de la infección primaria de manera significativa y tiene un efecto menor, pero definitivo, sobre las infecciones mucocutáneas recurrentes por VHS. Si se toma a diario, también puede detener las recurrencias de VHS genital y bucolabial. En su forma intravenosa es efectivo para reducir la mortalidad de la encefalitis por VHS y del herpes neonatal. Se ha recuperado VHS resistente al aciclovir a partir de pacientes inmunocomprometidos con lesiones persistentes, en especial de aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El foscarnet es activo en contra del VHS resistente al aciclovir.

El aciclovir intravenoso es efectivo en la encefalitis por VHS y en la enfermedad neonatal

La *Food and Drug Administration* (FDA; Administración de Alimentos y Medicamentos) de EUA ha aprobado tanto al valaciclovir como al famciclovir para el tratamiento de VHS genital recurrente. El valaciclovir es un profármaco oral del aciclovir con una mejor biodisponibilidad que el aciclovir (54% en comparación con 15 a 20%). Se convierte con rapidez a aciclovir y, en cada característica a excepción de su absorción, es idéntico al compuesto original. El valaciclovir no es más eficaz que el aciclovir, pero se puede administrar en dosis más pequeñas y con menor frecuencia (500 mg dos veces por día). El famciclovir es el profármaco de otro análogo nucleósido de la guanosina, el penciclovir. La biodisponibilidad del penciclovir también es alta (77%). Después de su conversión, el penciclovir debe fosforilarse, al igual que el aciclovir. El penciclovir tiene una vida media hística mucho más larga que el aciclovir y se puede administrar incluso a una dosis de 125 mg, bid, para el tratamiento de VHS genital recurrente. En la actualidad, el valaciclovir y el famciclovir también se han aprobado para la supresión crónica del VHS genital recurrente.

El aciclovir o sus profármacos pueden reducir la duración de la enfermedad aguda o recurrente

PREVENCIÓN

Evitar el contacto con individuos que presentan lesiones reduce el riesgo de contagio; sin embargo, el virus puede excretarse de manera asintomática y transmitirse a través de la saliva, la uretra y el cuello de la matriz por individuos sin lesiones evidentes. Las prácticas sexuales seguras deberían reducir la transmisión. Se ha mostrado que el aciclovir reduce la eliminación asintomática y la transmisión del herpes genital, en especial de varones a mujeres. Debido a las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad de la infección neonatal, se debe prestar especial atención a la prevención de la transmisión durante el parto. En caso de que haya lesiones activas de VHS en los tejidos maternos, se puede utilizar una cesárea para minimizar el contacto del lactante con las secreciones genitales infectadas maternas, pero es posible que el parto por cesárea no sea efectivo si la ruptura de membranas precede el parto por más de varias horas. Las vacunas contra el VHS han sido sujetas de estudio durante años y una vacuna de glucoproteína D parece ser algo eficaz en la prevención de la infección genital primaria por VHS-2.

Puede llevarse a cabo un parto por cesárea para evitar la infección neonatal

VIRUS DE VARICELA ZÓSTER

Virología

El virus de varicela zóster (VZV) tiene las mismas características estructurales y morfológicas generales que el herpes simple y que los demás herpesvirus humanos, pero contiene sus propias glucoproteínas de envoltura y, por ende, es antigénicamente distinto. El genoma del VZV es de cerca de 125 kbp, que el genoma más pequeño de todos los herpesvirus humanos. Una de las similitudes importantes entre el VHS y el VZV es que este último también codifica una timidina cinasa y responde al aciclovir. Las características de las células infectadas tales como células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión intranucleares eosinofílicos son similares a las del VHS. El VZV es más difícil de aislar en cultivos celulares que el VHS y se desarrolla de mejor manera, aunque lentamente, en fibroblastos diploides humanos. El virus tiene una marcada tendencia a permanecer unido a la membrana de la célula hospedadora con una menor liberación de viriones a los líquidos.

Crecimiento más lento y rango más estrecho de tipos celulares infectados

Enfermedad por varicela zóster

CÁPSULA CLÍNICA

El VZV ocasiona dos enfermedades: varicela (viruela loca) y herpes zóster (culebrilla). La primera por lo normal se presenta en niños; la segunda como reactivación del virus latente, en especial en adultos mayores. El virus permanece latente en los ganglios neuronales y se reactiva a medida que decrece la inmunidad celular. Cerca de 90% de la población estadounidense se infecta del VZV para los diez años de edad y el virus se propaga principalmente a través de las secreciones respiratorias. Las enfermedades primaria y por reactivación son de especial gravedad cuando afectan a personas inmunocomprometidas.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por VZV es ubicua. En climas templados, casi todas las personas contraen la varicela (viruela loca) antes de llegar a la adultez y cerca de 90% de los casos se presenta antes de los 10 años de edad. En contraste, la edad media de infección en países tropicales es de más de 20 años y la seroprevalencia a los 70 años de edad posiblemente sea de sólo 50%. El virus es altamente contagioso, con tasas de ataque de 75% entre contactos susceptibles. La varicela se presenta con mayor frecuencia en los meses de invierno y primavera. El periodo de incubación es entre 11 y 21 días. La vía principal de transmisión es respiratoria, aunque el contacto directo con las lesiones vesiculares o pustulares puede ocasionar contagio. La comunicabilidad se encuentra a nivel máximo 24 a 48 horas antes del inicio de la erupción y dura tres a cuatro días después de la presentación de la misma. El virus pocas veces se aísla de las lesiones encostradas.

La varicela se adquiere por vía respiratoria, normalmente antes de la adultez

La comunicabilidad está al máximo antes del inicio de la erupción

PATOGÉNESIS

La difusión respiratoria conduce a la infección del tracto respiratorio superior del paciente de contacto seguida de replicación en los ganglios linfáticos regionales y viremia primaria. Esto último da por resultado la infección del sistema reticuloendotelial y una viremia secundaria subsiguiente asociada con linfocitos T. Después de la viremia secundaria se presenta la infección cutánea y, por último, la respuesta inmunitaria del hospedador.

La viremia secundaria ocasiona las lesiones cutáneas

La relación entre el herpes zóster y la varicela se describió por primera vez por Von Bokay en 1892, cuando observó varias instancias de varicela en hogares después de la introducción de un caso de herpes zóster. Con base en estas observaciones epidemiológicas, propuso que el herpes zóster y la varicela eran manifestaciones clínicas distintas de un mismo agente. El cultivo del VZV *in vitro* que llevó a cabo Weller en 1954 confirmó la hipótesis de Von Bokay de que los virus aislados de la viruela loca y del herpes zóster (o culebrilla) eran idénticos. La latencia del VZV sucede en los ganglios sensoriales, como lo muestran los métodos de hibridación *in situ* en las raíces ganglionares dorsales de los adultos años después de una infección de varicela. El herpes zóster (culebrilla) se presenta cuando el VZV se reactiva y multiplica dentro de un ganglio sensorial y después viaja por el nervio sensorial hasta la piel. La erupción del herpes zóster por lo general se limita al área de piel (es decir, dermatoma) inervada por el ganglio sensorial en el que ocurre la reactivación.

El virus de la varicela queda latente en las células ganglionares sensoriales

La reactivación produce el herpes zóster

INMUNIDAD

La inmunidad tanto humoral como mediada por células es factor importante en la determinación de la frecuencia de reinfección y reactivación del virus de varicela zóster. Los anticuerpos circulantes previenen la reinfección, y la inmunidad mediada por células parece controlar la reactivación. En pacientes con respuestas deprimidas de la inmunidad mediada por células, en especial aquellos con trasplantes de médula ósea, enfermedad de Hodgkin, SIDA y trastornos linfoproliferativos, es posible que se presente una reactivación, y las infecciones por VZV son más frecuentes y más graves.

Los anticuerpos circulantes evitan la reinfección; la inmunidad mediada por células controla la reactivación

El incremento en incidencia y gravedad del herpes zóster que se observa con el aumento de edad en individuos inmunocompetentes se asocia con la disminución correlacionada con la edad en inmunidad celular específica para el VZV. A partir de la quinta década de vida, hay una disminución marcada en la inmunidad celular al VZV, que se puede medir mediante hipersensibilidad demorada en la piel, así como por medio de una variedad de análisis *in vitro*. Esto sucede muchos años antes de cualquier disminución generalizada en la inmunidad celular.

El envejecimiento se asocia con un aumento en el riesgo de herpes zóster

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El VZV produce una infección primaria en niños normales que se caracteriza por una erupción vesicular generalizada denominada **varicela** o **viruela loca**. Una vez resuelta la infección clínica, el virus persiste por décadas sin manifestación clínica alguna. Por lo general, las lesiones de varicela aparecen en la parte posterior de la cabeza y orejas y después se difunden de manera centrífuga a la cara, cuello, tronco y extremidades proximales. Es común la afectación de las membranas mucosas y puede presentarse fiebre al inicio del curso de la enfermedad. Las lesiones aparecen en etapas distintas de evolución (**figura 14-6**); esta característica es uno de los rasgos principales que se utilizan para diferenciar a la varicela de la viruela, en la cual las lesiones se concentran en las extremidades y tienen una apariencia similar entre sí. Las lesiones de la varicela son pruríticas (provocan comezón) y el número de lesiones puede variar entre 10 y varios cientos.

Las lesiones de varicela son generalizadas y pruríticas

Los niños inmunocomprometidos pueden desarrollar una varicela progresiva, que se asocia con viremia prolongada y diseminación visceral, así como con neumonía, encefalitis, hepatitis y nefritis. La varicela progresiva tiene una tasa de mortalidad de 20%. En pacientes trombocitopénicos, las lesiones pueden ser hemorrágicas. Los adultos susceptibles se encuentran en mayor riesgo (15 veces) de neumonía por VZV durante la varicela.

Enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos

La reactivación del VZV se asocia con la enfermedad de herpes zóster (culebrilla). Aunque el herpes zóster se observa en pacientes de todas las edades, aumenta en frecuencia al avanzar la edad. En términos clínicos, el dolor en una distribución a lo largo de un nervio sensorial puede anunciar el inicio de la erupción, que ocurre varios días a una o dos semanas después. La erupción vesicular suele ser unilateral y afecta de uno a tres dermatomas (**figura 14-7**). Pueden aparecer lesiones nuevas en los primeros 5 a 7 días. Son poco comunes los ataques múltiples de infección por VZV; si suceden ataques recurrentes de erupción vesicular en un área del cuerpo, debe considerarse una infección por VHS.

La reactivación en forma de culebrilla es más común en ancianos
Se distribuye a lo largo de los nervios sensoriales

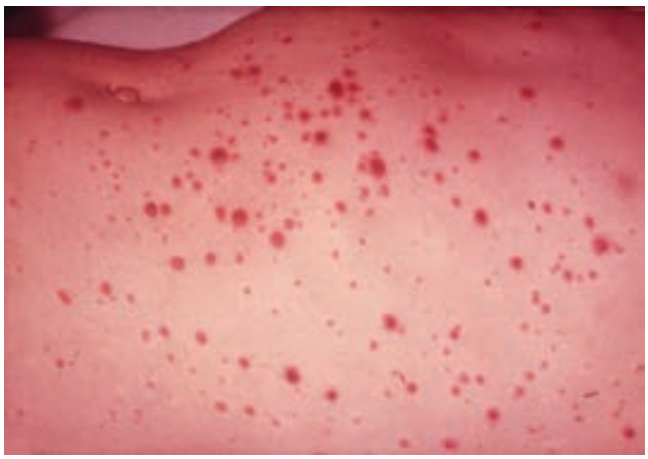


FIGURA 14-6. Varicela primaria. Muestra diversas etapas de las vesículas, pápulas y lesiones encostradas en el abdomen.

Las complicaciones de la infección por VZV son diversas y dependen de la edad y de los factores inmunitarios del hospedador. La neuralgia posherpética es una complicación común del herpes zóster en pacientes ancianos. Se caracteriza por la persistencia del dolor en el dermatoma de meses a años después de la resolución de las lesiones del herpes zóster y parece ser el resultado de un daño a la raíz nerviosa implicada. Los pacientes inmunosuprimidos pueden desarrollar herpes zóster localizado seguido de diseminación viral con infección visceral que se asemeja a la varicela progresiva. También es posible una sobreinfección bacteriana. La infección materna por varicela durante el embarazo temprano puede ocasionar embriopatía fetal con cicatrización cutánea, hipoplasia de las extremidades, microcefalia, cataratas, coriorretinitis y microftal-

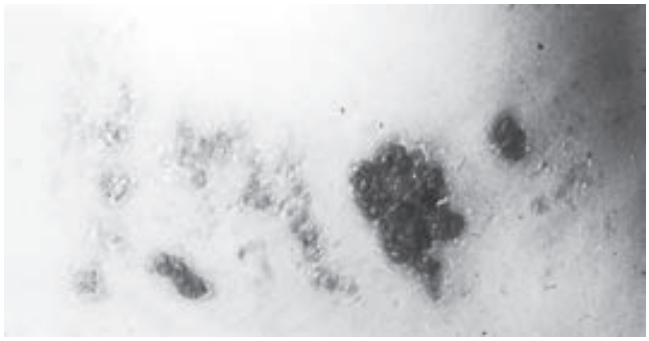


FIGURA 14-7. Lesión de herpes zóster en el tórax. Observe la distribución dermatómica y la presencia de vesículas, pústulas y lesiones encostradas.

mía. También se puede presentar varicela grave en neonatos seronegativos con tasas de mortalidad de hasta 30%.
Neuralgia posherpética después del herpes zóster
Diseminación con infección visceral en personas inmunocomprometidas

DIAGNÓSTICO

Las lesiones de varicela o herpes zóster se pueden diagnosticar clínicamente, aunque en ocasiones son difíciles de diferenciar de aquellas ocasionadas por VHS o, incluso, el virus de la vaccinia que se utiliza en la vacuna contra la viruela. El raspado de las lesiones puede revelar células gigantes multinucleadas características de los herpesvirus, pero un examen citológico no distingue entre las lesiones por VHS y las de VZV. Para un rápido diagnóstico viral, el mejor procedimiento es demostrar la presencia de antígeno varicela zóster en las células provenientes de las lesiones mediante tinción con anticuerpos inmunofluorescentes. El VZV se puede aislar a partir del líquido vesicular o de células inoculadas en fibroblastos diploides humanos. Sin embargo, es difícil cultivar el virus a partir de lesiones de herpes zóster (culebrilla) de más de cinco días y los efectos citopáticos no se observan sino hasta después de cinco a nueve días. Una PCR de líquido cefalorraquídeo puede ser de utilidad en el diagnóstico de encefalitis por VZV; el cultivo rara vez resulta positivo.
Normalmente, el diagnóstico es clínico
Confirmación rápida mediante tinción inmunofluorescente

TRATAMIENTO

Se ha demostrado que el aciclovir reduce la fiebre y lesiones cutáneas en pacientes con varicela y su uso se recomienda en pacientes sanos mayores a los 18 años de edad. Existen datos insuficientes para justificar el tratamiento universal de todos los niños y adolescentes sanos con varicela. En pacientes inmunosuprimidos, los ensayos controlados con aciclovir han resultado efectivos en la reducción de la diseminación, y el uso de este agente está indicado en definitiva. Además, ensayos controlados con aciclovir han demostrado su efectividad en el tratamiento del herpes zóster en pacientes inmunocomprometidos. El aciclovir se puede utilizar en el tratamiento de herpes zóster en adultos inmunocompetentes, pero parece tener un impacto apenas modesto sobre el desarrollo de neuralgia posherpética, la complicación más importante del herpes zóster. El tratamiento debe comenzar dentro de tres días a partir del inicio de zóster. El VZV es menos susceptible al aciclovir que el VHS, de modo que la dosis de tratamiento es sustancialmente mayor. El famciclovir o valaciclovir son más convenientes y es posible que resulten más efectivos.
Terapia con aciclovir o profármacos relacionados para pacientes inmunocomprometidos

PREVENCIÓN

La inmunoglobulina con títulos elevados administrada dentro de las 96 horas siguientes a la exposición resulta de utilidad para prevenir la infección o para aliviar la enfermedad en pacientes en riesgo de infección primaria grave (p. ej., niños inmunosuprimidos en contacto con pacientes que padecen varicela o herpes zóster). Sin embargo, una vez que se presentan las lesiones cutáneas, la inmunoglobulina de título elevado no ha resultado de utilidad para mejorar la enfermedad o para prevenir su diseminación. La inmunoglobulina no está indicada para el tratamiento o prevención de la reactivación (es decir, herpes zóster o culebrilla). En niños no inmunosuprimidos, la varicela es una enfermedad relativamente leve y no está indicada la inmunización pasiva.
Inmunización pasiva para pacientes inmunocomprometidos

CUADRO 14-2 Propiedades de la vacuna de varicela de virus vivos atenuados (Oka)

- Rara vez provoca erupción (5% en niños saludables, leve)
- Ahora se recomienda un régimen de dos dosis
- Induce inmunidad mediada por células
- Falta de infección por contacto en la mayoría de los casos
- Induce inmunidad protectora a largo plazo
- Previene la enfermedad cuando se aplica hasta tres días después de la exposición (profilaxis posexposición)
- Incidencia de herpes zóster en niños vacunados con leucemia menor que en niños comparables infectados de manera natural con el virus silvestre
- > 90% de protección de exposición en el hogar de niños saludables

Una vacuna de virus vivos desarrollada por un grupo de trabajadores japoneses parece ser eficaz tanto en personas inmunosuprimidas como inmunocompetentes y ahora se recomienda para uso rutinario en niños sanos mayores a los 12 meses de edad (**cuadro 14-2**). En la actualidad se recomienda la inmunización de rutina a los 12 a 15 meses de edad con una vacuna simple o en combinación (MMRV), con una segunda dosis entre los cuatro y seis años de edad. En pacientes inmunocomprometidos susceptibles a la varicela, esta enfermedad puede ser de extrema gravedad e, incluso, fatal. En estos pacientes, la vacuna de virus vivos parece servir de protección, aun cuando no se ha aprobado para uso dentro de EUA. La vacuna se está utilizando de forma rutinaria en adultos seronegativos inmunocompetentes, en especial aquellos en riesgo ocupacional, como trabajadores sanitarios, e incluso puede resultar de utilidad si se aplica a un adulto seronegativo inmunocompetente poco después de la exposición. En la actualidad, existe una vacuna de virus vivos de V-Z para estimular la decreciente inmunidad celular y para prevenir o atenuar el herpes zóster futuro en individuos mayores. Se recomienda como dosis sencilla para todo adulto mayor de 60 años de edad, aun si ha informado padecer culebrilla en el pasado. Los padecimientos crónicos tales como la insuficiencia renal, enfermedades cardiacas o diabetes no son contraindicaciones, pero esta vacuna no debe administrarse a pacientes inmunosuprimidos. La varicela es una enfermedad altamente contagiosa y deben instituirse rígidas precauciones de aislamiento en todos los casos de hospitalización.
La vacuna de virus vivos es segura y efectiva
Ahora se recomienda la vacuna de virus vivos para adultos mayores a los 60 años de edad
Necesidad de aislamiento en casos hospitalarios

CITOMEGALOVIRUS

Virología

El citomegalovirus humano (CMV) posee el genoma de mayor tamaño entre los herpesvirus (cerca de 240 kbp) altamente regulado

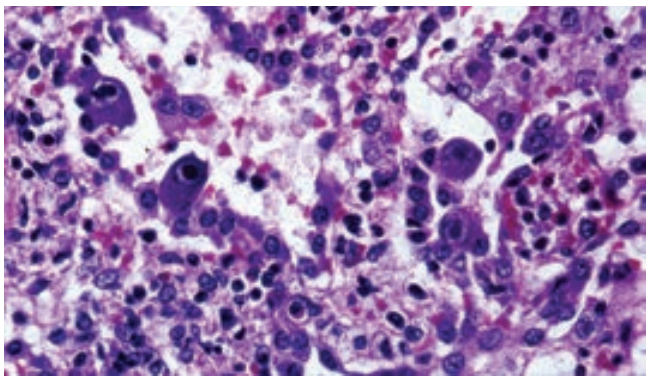


FIGURA 14-8. Células infectadas por citomegalovirus donde se muestra la apariencia de "ojos de búho" de las inclusiones intranucleares. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

por proteínas virales reguladoras, y su replicación, aunque lenta, es similar a aquella del VHS con la aparición secuenciada de productos genéticos tempranos inmediatos, tempranos y tardíos. Además de las inclusiones nucleares (células "en ojo de búho"), el CMV produce inclusiones citoplásmicas perinucleares y agrandamiento de la célula (citomegalia), la propiedad que le da su nombre al virus (**figura 14-8**). Con base en su heterogeneidad genómica y fenotípica, existen innumerables cepas de CMV y el análisis de endonucleasa de restricción del DNA viral ha resultado provechoso para distinguir las cepas en términos epidemiológicos. Se han observado variaciones antigénicas, pero no son de relevancia clínica.

Inclusiones nucleares y perinucleares citoplásmicas y agrandamiento celular

Enfermedad por citomegalovirus

CÁPSULA CLÍNICA

El CMV difiere del VHS y del VZV en cuanto a que no ocasiona patologías cutáneas, pero es similar en su capacidad para establecer infecciones latentes. El CMV produce enfermedad visceral, incluyendo un síndrome de mononucleosis en personas por demás saludables. Su contribución principal a la miseria humana es su alta tasa de infección congénita (1% de todos los lactantes; 40 000 por año en EUA). La mayoría de los infectados no presentan síntomas; no obstante, cerca de 20% puede exhibir alteraciones neurológicas. El CMV también es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos con enfermedad ya sea primaria o reactivada.

EPIDEMIOLOGÍA

El CMV es ubicuo y, en los países desarrollados, cerca de 50% de los adultos han desarrollado anticuerpos contra el virus. Las tasas de prevalencia específicas según la edad muestran que alrededor de 10 a 15% de los niños se infectan por CMV durante los primeros cinco años de vida, después de lo cual se nivela la frecuencia de infecciones nuevas. Más adelante, la frecuencia aumenta en 1 a 2% por año durante la adultez, probablemente a causa del contacto personal cercano, incluyendo el contacto sexual con una persona que excreta el virus. El CMV se ha aislado a partir de saliva, secreciones cervicales, semen, orina y leucocitos meses a años después de la infección. La excreción del CMV es especialmente prolongada después de las infecciones congénita y perinatal y 35% de los lactantes infectados excretan el virus hasta cinco años después de su nacimiento. Se ha mostrado que la transmisión de la infección en guarderías sucede a partir de excretores asintomáticos a otros niños y, a su vez, a sus padres seronegativos. Para los 18 meses de edad, hasta 80% de los niños en una guardería se encuentran infectados y excretan el virus activamente en la saliva y la orina. Las tasas de seroconversión en padres seronegativos que tienen hijos que asisten a guarderías son de cerca de 20% por año. Esto aumenta a cerca de 30% si el niño elimina el virus y hasta 40% si el niño también cuenta con menos de 18 meses de edad. En contraste con las guarderías, no hay evidencia sustancial de contagio por CMV en los trabajadores sanitarios en hospitales.

Altas tasas de infección en la primera infancia y en la adultez temprana

Presente en orina, saliva, semen y secreciones cervicales

La infección latente, que sucede en los leucocitos y sus precursores, da cuenta de la transmisión por transfusión, pero esta vía es relativamente infrecuente; se cree que sólo 1 a 2% de las unidades de sangre son infecciosas. También es posible que la donación de órganos transmita el virus latente, lo que ocasiona infecciones primarias en receptores CMV seronegativos y reinfección en pacientes seropositivos.

Latencia viral en los leucocitos

PATOGÉNESIS

Como ya se mencionó, el CMV infecta las células endoteliales vasculares y los leucocitos y produce inclusiones características en las primeras. *In vitro*, el DNA del CMV puede demostrarse en monocitos que no exhiben citopatología, lo que indica un potencial limitado de crecimiento en estas células. Se ha teorizado que éstas son las células de latencia para el CMV. ::: infección latente, pág. 115

DNA del CMV en monocitos

El CMV puede provocar enfermedades por medio de una variedad de mecanismos diferentes, incluyendo daño directo a los tejidos y daño inmunológico. Aunque la infección directa y el daño a las células epiteliales de la mucosa pulmonar son un mecanismo potencial para la neumonía, modelos animales han sugerido que la destrucción inmunológica del pulmón a causa de la respuesta inmunitaria del hospedador a la infección por CMV puede ser el principal mecanismo de la enfermedad viral en este tejido. Esta hipótesis se ve sustentada por la observación de que el grado de infección en el tejido pulmonar no puede explicar la severidad de la neumonía por CMV; así mismo, la enfermedad no responde bien al tratamiento antiviral. A pesar de que existe la posibilidad de que la actividad citolítica de los linfocitos T contribuya a la patología pulmonar, también están implicadas las citocinas liberadas por estas células.

Daño hístico de mediación inmune

INMUNIDAD

Las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares son importantes en las infecciones por CMV. En las personas inmunocompetentes, la enfermedad, si es que se presenta, es el resultado de la infección primaria y, de manera invariable, la reactivación con excreciones virales presentes en las secreciones cervicales o el semen es subclínica. En pacientes inmunocomprometidos, tanto la infección primaria como la reactivación están en muchas mayores probabilidades de ser sintomáticas. Además, la infección de los monocitos por el CMV ocasiona la disfunción de estos fagocitos en los pacientes inmunocomprometidos, lo que puede aumentar su predisposición a sobreinfecciones fúngicas y bacterianas. Cuando los monocitos con infección latente entran en contacto con linfocitos T activados, los primeros se activan para diferenciarse en macrófagos que producen virus infecciosos. Estas interacciones entre monocitos y linfocitos T pueden suceder después de una transfusión o trasplante y pueden explicar no sólo la transmisión del CMV, sino también la activación del virus latente en receptores de autotrasplantes. Es posible que las células endoteliales vasculares sean otros sitios de latencia para el CMV.

Las células endoteliales vasculares pueden infectarse y sustentar la latencia viral

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

A nivel mundial, 1% de los neonatos excretan CMV en orina o exudados nasofaríngeos al momento del parto a causa de la infección intrauterina. Ante exploración física, 90% de estos lactantes parecen normales o asintomáticos; no obstante, el seguimiento a largo plazo ha indicado que 10 a 20% desarrollan pérdidas auditivas neurosensoriales, retraso mental psicomotor, o ambos. Los neonatos con patologías sintomáticas (cerca de 0.1% de todos los nacimientos) presentan una variedad de defectos congénitos u otros trastornos, como hepatoesplenomegalia, ictericia, anemia, trombocitopenia, bajo peso al nacer, microcefalia y coriorretinitis. Casi todos los recién nacidos con infección por CMV congénita clínicamente evidente provienen de madres que experimentaron una infección primaria por CMV durante su embarazo. La explicación aparente es que estos bebés se exponen al virus en ausencia del anticuerpo materno. Se estima que un tercio de las infecciones primarias maternas se transmiten al feto y que el daño fetal está en mayores probabilidades de suceder durante el primer trimestre. También es frecuente que la infección congénita sea el producto de la reactivación en la madre con contagio del feto, pero estas infecciones rara vez conducen a las anormalidades congénitas porque la madre también transmite sus anticuerpos al feto.

Es posible que se desarrolle una grave patología en el feto en el caso de infección primaria de la madre

En contraste con los devastadores hallazgos de algunas infecciones congénitas, la infección neonatal adquirida durante o poco después del parto parece asociarse muy escasamente con un desenlace adverso. La mayoría de los estudios basados en la población han indicado que 10 a 15% de todas las madres excretan CMV del cuello de la matriz durante el parto. Cerca de un tercio a una mitad de los bebés nacidos de estas madres adquieren la infección. Casi todos estos neonatos perinatalmente infectados no presentan una enfermedad discernible a menos de que el bebé sea prematuro o se encuentre inmunocomprometido. El CMV también puede transmitirse de manera eficiente de la madre al hijo a través de la leche materna, pero estas infecciones posparto también suelen ser benignas.

La infección perinatal es asintomática o relativamente benigna

Al igual que con la adquisición de la infección en el momento del parto, la mayoría de las infecciones por CMV durante la infancia y la adultez es totalmente asintomática. En adultos jóvenes sanos, el CMV puede ocasionar un síndrome tipo mononucleosis. En pacientes inmunosuprimidos, tanto la infección primaria como la reactivación pueden ser de gravedad. Por ejemplo, en pacientes que reciben trasplantes de médula ósea, la neumonía intersticial por CMV es una de las principales causas de muerte (tasa de mortalidad entre 50 y 90%) y en pacientes con SIDA, es frecuente que el CMV se disemine a los órganos viscerales, provocando coriorretinitis, gastroenteritis y trastornos neurológicos.

Infecciones pulmonares, viscerales y oculares por CMV en pacientes inmunocomprometidos

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de una infección por CMV depende de: (1) detección de citopatología, antígeno o DNA en tejidos infectados por CMV; (2) detección de DNA o antígeno viral en los líquidos corporales; (3) aislamiento del virus a partir de tejido o secreciones o (4) demostración de seroconversión. El CMV puede cultivarse con facilidad en líneas celulares de fibroblastos diploides propagados en forma seriada. Por lo general, la demostración del crecimiento viral requiere de 1 a 14 días, dependiendo de la concentración del virus en la muestra y de si se utilizan técnicas de centrifugación y cultivo (*shell vial*) en cubreobjetos con tinción de anticuerpos fluorescentes a fin de acelerar la detección. Es posible detectar la presencia de células grandes con inclusiones en el sedimento de la orina en las infecciones generalizadas por CMV. Sin embargo, esta técnica es muy poco sensible y proporciona resultados positivos sólo cuando existen grandes cantidades de virus presentes en la orina. Los cultivos de sangre para detectar la viremia se han sustituido en la actualidad por la detección y cuantificación de antígeno anti-CMV en los leucocitos de la sangre periférica o por la detección del DNA de CMV en plasma o leucocitos mediante PCR. Estos procedimientos son significativamente más sensibles que el cultivo.

La detección de DNA por PCR o de antígenos es de utilidad para detectar la viremia

Debido a la elevada incidencia de portadores asintomáticos y a la tendencia conocida del CMV a persistir semanas o meses en individuos infectados, a menudo es difícil asociar una entidad patológica específica con el aislamiento del virus a partir de un sitio periférico. Por ende, el aislamiento del CMV a partir de la orina de pacientes inmunocomprometidos que padecen de neumonía intersticial no constituye evidencia de que el CMV sea el origen de dicha enfermedad. La mejor manera de diagnosticar una neumonía o gastroenteritis por CMV es demostrar inclusiones de CMV en tejidos de biopsia.

Es de utilidad la detección histológica de inclusiones en tejido pulmonar o gastrointestinal

Se recomiendan los procedimientos listados adelante para facilitar el diagnóstico de infección por CMV en marcos clínicos específicos:

1. *Infección congénita.* Cultivo viral o análisis de DNA viral positivos al momento del nacimiento o dentro de las primeras dos semanas del mismo (a fin de distinguir entre neonatos infectados natal y perinatalmente, quienes no empezarán a excretar el virus sino hasta 3 a 4 semanas después del parto).
2. *Infección perinatal.* Las muestras que arrojan cultivos negativos al momento del nacimiento, pero que son positivas cuatro semanas o más después del mismo, sugieren una adquisición natal o posnatal temprana. Los lactantes seronegativos pueden adquirir el CMV a partir de fuentes exógenas, tales como transfusiones sanguíneas.
3. *Mononucleosis por CMV en pacientes no inmunocomprometidos.* La seroconversión y la presencia de anticuerpo IgM-específico para el CMV son los mejores indicadores de infección primaria. Los cultivos de orina son una sustentación positiva del diagnóstico de infección por CMV, pero pueden reflejar una infección remota, ya que la positividad puede persistir durante meses o años. Sin embargo, un análisis de sangre positivo para antígeno o DNA de CMV resulta de valor diagnóstico en esta población de pacientes.
4. *Pacientes inmunocomprometidos.* La demostración de la presencia del virus mediante antígeno o DNA viral en sangre documenta viremia. La demostración de inclusiones o de antígeno viral en tejidos comprometidos (p. ej., pulmonar, esofágico o del colon) establece la presencia de infección por CMV, pero no proporciona evidencia de que el CMV sea la causa de la enfermedad a menos que se excluya a otros patógenos. La seroconversión es diagnóstica pero ocurre en raras ocasiones, en especial en el caso de pacientes con SIDA, ya que más de 95% de estos pacientes son seropositivos para CMV antes de adquirir la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Es posible que el anticuerpo IgM específico contra CMV no se encuentre presente en pacientes trasplantados inmunocomprometidos, en particular durante la reactivación viral. Por el contrario, en el caso de pacientes con SIDA, es frecuente que se encuentre el anticuerpo aun en ausencia de una infección clínicamente relevante.

TRATAMIENTO

Se ha mostrado que el ganciclovir, un análogo nucleósido de la guanosina estructuralmente similar al aciclovir, inhibe la replicación del CMV; previene la enfermedad por CMV en pacientes con SIDA y en receptores de trasplantes; y reduce la gravedad de algunos síndromes por CMV, como retinitis y enfermedades gastrointestinales. La combinación de inmunoglobulina y ganciclovir parece reducir la elevadísima mortalidad de la neumonía por CMV en pacientes con trasplantes de médula ósea de mejor manera que el ganciclovir por sí solo; el foscarnet, un segundo medicamento aprobado para la terapia de enfermedad por CMV, también resulta eficaz. Sus efectos tóxicos son principalmente renales, mientras que el ganciclovir tiene mayores probabilidades de inhibir la función de la médula ósea. El ganciclovir inhibe la DNA polimerasa del CMV, al igual que el foscarnet, pero ambos fármacos actúan en distintos sitios y es inusual la resistencia cruzada. Un tercer medicamento, el cidofovir, un análogo nucleótido, se encuentra aprobado para el tratamiento de la retinitis, pero su uso es limitado a causa de su nefrotoxicidad.

PREVENCIÓN

El uso de sangre de donadores CMV seronegativos o de sangre tratada para eliminar leucocitos disminuye la propagación de CMV asociado a transfusiones. De manera similar, la enfermedad puede evitarse en pacientes seronegativos trasplantados mediante el uso de órganos provenientes de donadores seronegativos. Las prácticas sexuales seguras que incluyen el uso del condón pueden reducir la transmisión. Se ha desarrollado una vacuna recombinante de envoltura de glucoproteína B de CMV que podría ser de utilidad para reducir el riesgo de infecciones maternas y congénitas.

El uso de donadores CMV seronegativos disminuye el riesgo

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Virología

El virus de Epstein-Barr (EBV) es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa y del linfoma africano de Burkitt. Su secuencia total de nucleótidos de 172 kbp es más pequeña que la de otros herpesvirus, pero se ha mapeado de manera exhaustiva. Aunque el EBV es morfológicamente similar a otros herpesvirus, se puede cultivar únicamente en líneas celulares linfoblastoides derivadas de linfocitos B humanos y de primates mayores. *In vivo*, el EBV es trópico tanto para linfocitos B como para células epiteliales humanas. La primera es una infección no productiva, mientras que la segunda es productiva. Por lo general, el virus no produce efectos citopáticos ni las características inclusiones intranucleares de las demás infecciones por herpesvirus. Después de infección por EBV, las células linfoblastoides que contienen el genoma viral pueden cultivarse *in vitro* de manera continua; así, se transforman o inmortalizan. Estudios recientes sugieren que la mayoría del DNA viral en las células transformadas permanece en forma circular extracromosómica no integrada como episoma, mientras que una cantidad menor se integra en el genoma de la célula hospedadora. Se ha estudiado la expresión del antígeno viral bajo diversas condiciones mediante la tinción inmunofluorescente de líneas celulares transformadas. Un grupo de proteínas, llamadas antígenos nucleares del EBV (EBNA), aparecen dentro del núcleo antes de la síntesis de proteínas dirigida por el virus. El antígeno de la cápside viral (VCA) se puede detectar en las líneas celulares que producen viriones maduros. Otras líneas celulares, llamadas no productoras, no contienen viriones maduros, pero expresan ciertos antígenos asociados con el virus, que se conocen como antígenos tempranos (AT); estos últimos pueden observarse como agregados difusos (D) y restringidos (R) de la tinción.

Agente etiológico de la mononucleosis infecciosa y de ciertos linfomas

Se cultiva únicamente en líneas celulares linfoblastoides

EBNA, VCA y AT representan las etapas de la replicación viral

Enfermedad de Epstein-barr

CÁPSULA CLÍNICA

Los investigadores descubrieron el EBV durante el curso de sus estudios para determinar la causa del linfoma de Burkitt. Más adelante, los estudios serológicos encontraron que el

virus era el causante de la mononucleosis infecciosa. El interés principal en el EBV radica en su papel en las enfermedades malignas, incluyendo el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y la enfermedad linfoproliferativa de pacientes inmunocomprometidos.

EPIDEMIOLOGÍA

El EBV puede cultivarse a partir de la saliva en 10 a 20% de los adultos sanos y se recupera de forma intermitente de la mayoría de los individuos seropositivos. Es de baja contagiosidad y la mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa se contrae después de un contacto repetido entre personas susceptibles y aquellas que eliminan el virus de manera asintomática. Las tasas de ataque secundario de mononucleosis infecciosa son bajas (menos de 10%) dado que la mayoría de los contactos en la familia o el hogar ya cuentan con anticuerpos en contra del agente (a nivel mundial, 90 a 95% de las personas adultas son seropositivas). La mononucleosis infecciosa también se ha propagado a partir de transfusiones sanguíneas; sin embargo, la mayoría de los síndromes de mononucleosis que se asocian con transmisiones se atribuyen al CMV. En países más desarrollados y en individuos de mayor nivel socioeconómico, la infección por EBV tiende a adquirirse más tarde en la vida que en el caso de individuos de nivel socioeconómico menor provenientes de países en desarrollo. Cuando la infección primaria por el EBV se demora hasta la segunda década de vida o después, se acompaña de síntomas de mononucleosis infecciosa en cerca de 50% de los casos.

Infección asintomática generalizada; enfermedad más común en adultos jóvenes

Al momento presente, parece haber muchas menos variaciones de cepas genéticas entre aislados de EBV que de otros herpesvirus. Las dos cepas (tipos A y B) circulan ampliamente; y ambas pueden coinfectar a un mismo individuo.

PATOGÉNESIS

Aunque de manera inicial el EBV infecta las células epiteliales, el sello distintivo de la enfermedad por EBV es la infección subsiguiente de linfocitos B y la activación policlonal de linfocitos B con proliferación benigna. El virus ingresa en los linfocitos B mediante una glucoproteína de envoltura que se une con un receptor superficial CR2 o CD21, que es el receptor para el componente C3d del sistema del complemento; 18 a 24 horas después, hay antígenos nucleares de EBV detectables dentro de los núcleos de las células infectadas. La expresión del genoma viral, que codifica al menos dos proteínas virales, se asocia con la inmortalización y proliferación de la célula. Los linfocitos B infectados por el EBV se activan de forma policlonal a fin de producir inmunoglobulina y expresan un antígeno de membrana determinado por linfocitos que es el blanco de las respuestas celulares inmunitarias del hospedador a los linfocitos B infectados por el EBV. Durante la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, hasta 20% de los linfocitos B circulantes demuestran antígenos del EBV. Una vez que remite la infección, el EBV puede aislarse sólo a partir de cerca de 1% de tales células.

Infecta los linfocitos B

Codifica proteínas asociadas con la inmortalización de los linfocitos B

El EBV se ha asociado con diversas enfermedades linfoproliferativas, incluyendo linfoma africano de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y linfomas en pacientes inmunocomprometidos. Los factores que provocan que las infecciones por EBV sean carcinogénicas en estos casos siguen siendo confusos. La distribución de infecciones por EBV en África ha sugerido un cofactor infeccioso, como el paludismo, que posiblemente ocasione una inmunosupresión y predisponga a la malignidad asociada con el EBV. En el caso del carcinoma nasofaríngeo, es posible que los carcinógenos ambientales creen la lesión precancerosa, aunque también existe la posibilidad de que se encuentren operando otros factores genéticos. *In vivo*, se ha demostrado que los linfomas asociados con el EBV son de origen tanto monoclonal como policlonal. Las translocaciones en linfocitos B, que de manera más común implican al oncogén c-*myc* y a los locus de inmunoglobulinas pesadas y ligeras, son características del linfoma de Burkitt e implican segmentaciones específicas en los cromosomas. Estas translocaciones conducen a la expresión de oncogenes que posiblemente contribuyan a la activación clonal y, a la larga, a la malignidad. También parece que cierta alteración de la supervisión inmune está implicada en el desarrollo de la malignidad, ya que los pacientes inmunosuprimidos se encuentran en mayores probabilidades de desarrollar linfomas de linfocitos B asociados con el EBV. Estudios recientes sugieren una asociación entre el EBV y el linfoma de Hodgkin en los adultos jóvenes.

Los linfomas pueden desarrollarse en pacientes inmunocomprometidos

INMUNIDAD

La mononucleosis infecciosa inducida por virus se asocia con anticuerpos circulantes en contra de antígenos virales específicos, así como en contra de antígenos no relacionados que se encuentran en ovejas, caballos y algunos eritrocitos de las reses. Estos últimos, denominados anticuerpos heterófilos, son un grupo de anticuerpos heterogéneos predominantemente IgM que desde hace mucho tiempo se sabe se correlacionan con episodios de mononucleosis infecciosa y que por lo común se utilizan en pruebas diagnósticas para la enfermedad. No tienen una reacción cruzada con los anticuerpos específicos contra el EBV y no existe una correlación adecuada entre el volumen de anticuerpos heterófilos y la gravedad de la enfermedad. La anergia cutánea y la disminución de las respuestas celulares inmunes a mitógenos y antígenos se observan al inicio del curso de la mononucleosis. La linfocitosis "atípica" que se asocia con la mononucleosis infecciosa es el producto del aumento en el número de linfocitos T circulantes, que parecen ser células activadas producidas en respuesta a los linfocitos B infectados por el virus. Con la recuperación de la enfermedad, la linfocitosis atípica se resuelve de manera gradual y las funciones inmunes mediadas por las células retornan a los niveles anteriores a la infección, aunque los linfocitos T de memoria mantienen la capacidad para limitar la proliferación de linfocitos B infectados por EBV. En casos raros, la proliferación inicial de linfocitos B inducida por el EBV no se contiene y se presenta una enfermedad linfoproliferativa por EBV. Este síndrome se observa de manera más común en pacientes inmunocomprometidos que han recibido algún trasplante de órganos.

Supresión de la respuesta inmunitaria mediada por células en la infección aguda

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Mononucleosis infecciosa

Aun cuando la mayoría de las infecciones primarias por el EBV son asintomáticas, la mononucleosis infecciosa clínicamente evidente se caracteriza por fiebre, malestar, faringitis, linfadenitis dolorosa y esplenomegalia. Estos síntomas persisten desde días a semanas y tienen una resolución lenta. Las complicaciones tales como obstrucción laríngea, meningitis, encefalitis, anemia hemolítica, trombocitopenia y rotura esplénica pueden suceder en 1 a 5% de los pacientes.

Infección primaria asintomática o expresada como mononucleosis infecciosa

Síndrome linfoproliferativo

Los pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria se encuentran susceptibles a la enfermedad linfoproliferativa inducida por EBV. Por ejemplo, la incidencia de estos linfomas es de 1 a 2% después de trasplantes renales y de 5 a 9% después de trasplantes de corazón-pulmón. El riesgo es máximo en pacientes que experimentan una infección primaria por el EBV más que su reactivación. Los rasgos más característicos son fiebre persistente, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.

La enfermedad linfoproliferativa se presenta especialmente en personas inmunocomprometidas

Linfoma de Burkitt

En el África subsahariana, el linfoma de Burkitt es la malignidad más común en niños pequeños, con una incidencia de ocho a diez casos por cada 100 000 personas por año. El riesgo es máximo en el África ecuatorial, donde hay una alta incidencia de paludismo. Se cree que el linfoma de Burkitt es el resultado de una infección temprana por EBV que produce una amplia reserva de linfocitos B infectados. La infección por paludismo puede aumentar el tamaño de esta reserva aún más y proporcionar un desafío antigénico constante. Estos estímulos pueden conducir a translocaciones cromosómicas c-*myc*, que son patognomónicas para este linfoma. Pueden utilizarse estudios serológicos selectivos de detección del aumento de niveles de anticuerpos IgA contra antígenos tanto VCA como AT del EBV con propósitos de diagnóstico temprano.

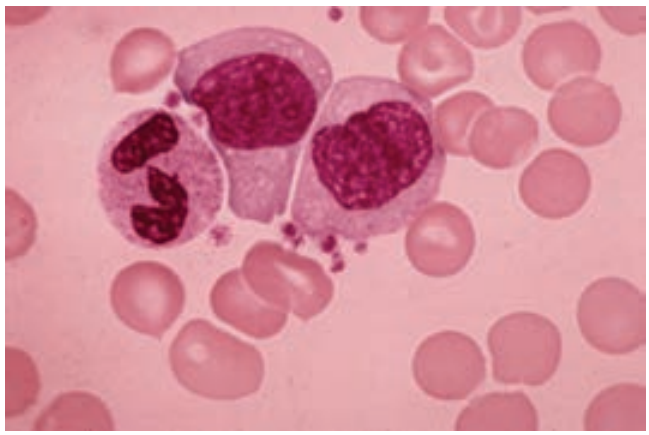
Es posible que los tumores involucren cofactores

La translocación puede conducir a una activación clonal

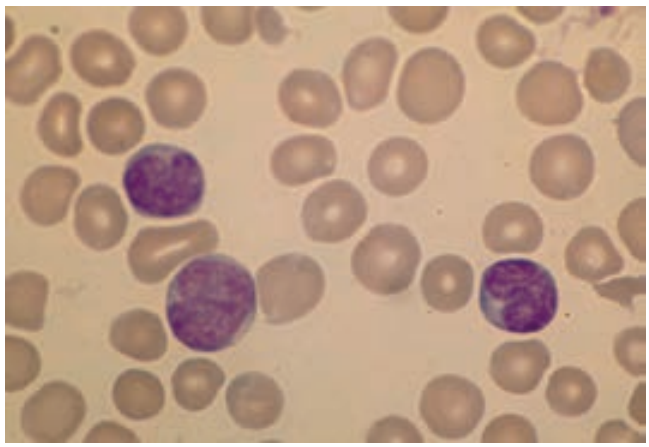
Carcinoma nasofaríngeo

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es endémico en el sur de China, donde es responsable de cerca de 25% de la mortalidad por cáncer. La alta incidencia de carcinoma nasofaríngeo entre el pueblo chino sugiere que existen factores genéticos o ambientales además del EBV que posiblemente también sean relevantes en la patogénesis de la enfermedad.

Carcinoma nasofaríngeo endémico en el sur de China; sugiere cofactores ambientales o genéticos



A



B

FIGURA 14-9. A. Linfocitos atípicos (células de Downey) en un frotis de sangre proveniente de un paciente con mononucleosis infecciosa. Observe las membranas celulares hendidas. Se observa un leucocito polimorfonuclear junto a las dos células afectadas. **B.** Los linfocitos normales presentan un contraste enorme con los que aparecen en A.

Pacientes con SIDA

En los pacientes con SIDA pueden presentarse diversas enfermedades adicionales diferenciadas asociadas con el EBV, incluyendo leucoplaquia vellosa de la lengua, neumonía intersticial linfocítica (sobre todo en neonatos) y linfoma.

DIAGNÓSTICO

Normalmente, los análisis de laboratorio de mononucleosis infecciosa por el EBV se documentan mediante la demostración de linfocitos atípicos y anticuerpos heterófilos, o mediante hallazgos serológicos EBV-específicos. La exploración hematológica revela un aumento marcado en el conteo de linfocitos o monocitos con más de 10% de linfocitos atípicos, conocidos como células de Downey (**figura 14-9**). Los linfocitos atípicos, aunque no específicos del EBV, se presentan con el inicio de los síntomas y desaparecen al resolverse la enfermedad. También existe la posibilidad de que se presenten alteraciones en las pruebas de función hepática, y el engrandecimiento del hígado y el bazo son hallazgos comunes.

Linfocitosis atípica común en la infección aguda

CUADRO 14-3 Anticuerpos específicos contra el virus de Epstein-Barr

ESPECIFICIDAD DEL ANTICUERPO	TIEMPO DE APARICIÓN	DURACIÓN	COMENTARIOS
Antígeno de la cápside viral (VCA)			
IgM	Al inicio de la enfermedad	1-2 meses	Indicador de infección primaria
IgG	Al inicio de la enfermedad	Vitalicia	Concentraciones del virus estándar de Epstein-Barr informadas por la mayoría de los laboratorios comerciales y estatales; máxima utilidad como marcador de infección previa en estudios epidemiológicos; si se encuentra presente sin el anticuerpo anti-EBNA (antígeno nuclear del EBV), indica infección actual
IgG anti-EBNA	3-6 semanas después del inicio	Vitalicia	Aparición tardía de anticuerpos IgG anti-EBNA en la mononucleosis infecciosa (MI) hace de su ausencia o seroconversión un marcador útil de infección primaria; persiste el resto de la vida
Proteína difusa de antígeno temprano (AT-D)	Alcanza su apogeo 3-4 semanas después del inicio	3-6 meses	Presente en pacientes con MI; anticuerpos IgA útiles para la predicción de carcinoma nasofaríngeo en poblaciones de alto riesgo
AT restringido (AT-R)	Varias semanas después del inicio	Meses a años	Presente en altas concentraciones en el linfoma africano de Burkitt; puede resultar provechoso como indicador de reactivación del EBV

Aun cuando no son específicas para el EBV, las pruebas de anticuerpos heterófilos son las más comúnmente utilizadas para el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa. En los kits comerciales, se utilizan eritrocitos animales en métodos simples de aglutinación en portaobjetos que incorporan absorciones para eliminar los anticuerpos de reacción cruzada que pueden desarrollarse en otras enfermedades, tales como enfermedad del suero. El anticuerpo heterófilo contra la mononucleosis infecciosa se absorbe por los eritrocitos de oveja, pero no por las células renales del conejillo de Indias. Por lo general, los anticuerpos heterófilos se pueden demostrar para el final de la primera semana de la enfermedad, pero de manera ocasional demoran su aparición hasta la tercera o cuarta semanas. Es posible que persistan durante meses.

Cerca de 5 a 15% de los casos de mononucleosis infecciosa inducida por el EBV en adultos y una proporción mucho mayor en niños pequeños y neonatos no logran inducir niveles detectables de anticuerpos heterófilos. En estos casos, se pueden utilizar las pruebas serológicas específicas para detectar el EBV que se resumen en el **cuadro 14-3** a fin de establecer el diagnóstico. El perfil examinado incluye anticuerpos contra VCA, que surgen con rapidez y que persisten de por vida. Los anticuerpos contra EBNA surgen más adelante en la enfermedad (después de cerca de un mes) y también persisten a bajas concentraciones por el resto de la vida. Por ende, una concentración elevada de anticuerpos anti-VCA sin niveles de anticuerpos anti-EBNA sugiere una infección reciente por el EBV, mientras que la presencia de concentraciones de anticuerpos contra ambos antígenos indica una infección pasada. En teoría, la presencia de anticuerpo IgM anti-VCA es diagnóstica de una infección primaria aguda por EBV, pero es posible que se presenten concentraciones bajas durante la reactivación del EBV y que haya reacciones cruzadas con los antígenos de otros herpesvirus. La persistencia de anticuerpos contra los antígenos tempranos (anti-AT, D o R) puede correlacionarse con la enfermedad grave, el carcinoma nasofaríngeo (anti-D) o con linfoma africano de Burkitt (anti-R), pero no es de utilidad para diagnosticar la mononucleosis infecciosa. El aislamiento del EBV a partir de muestras clínicas no resulta práctico, ya que requiere de linfocitos B humanos frescos o de linfocitos fetales obtenidos de sangre de cordón umbilical.

El anticuerpo IgM anti-VCA o altos niveles de anticuerpo IgG anti-VCA con resultados negativos anti-EBNA sugieren una infección primaria

El aislamiento del virus es impráctico para el diagnóstico de rutina

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es primordialmente de apoyo. Más de 95% de los pacientes se recupera sin incidente. En un pequeño porcentaje de pacientes es posible que se presente rotura esplénica; se recomienda restringir los deportes de contacto y no levantar cosas pesadas durante la fase aguda de la enfermedad. Se ha mostrado que la enzima DNA polimerasa del EBV es sensible al aciclovir y éste puede reducir la replicación del EBV en cultivos hísticos e *in vivo*. A pesar de esta actividad antiviral, el aciclovir sistémico tiene poco impacto, si es que alguno, sobre la enfermedad clínica. La obstrucción laríngea debe tratarse con corticosteroides. La leucoplaquia vellosa en pacientes con SIDA sí responde al tratamiento con aciclovir.

El tratamiento es de apoyo

PREVENCIÓN

La incidencia del linfoma de Burkitt y del carcinoma nasofaríngeo en áreas geográficas restringidas ofrece la posibilidad de prevención por inmunización con antígeno(s) virus-específico(s). Al momento presente, dicho abordaje se encuentra bajo estudio. Una vacuna de subunidades ha resultado eficaz en la prevención del desarrollo de tumores en titíes leones dorados (*Leontopithecus rosalia*), que son altamente susceptibles a los efectos oncogénicos del virus bajo condiciones experimentales.

La inmunización para humanos no se encuentra disponible

HERPESVIRUS HUMANO 6

En 1986, se identificó un herpesvirus, ahora denominado herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6), en cultivos de linfocitos de sangre periférica de pacientes con enfermedades linfoproliferativas. El

virus, que es genéticamente distinto, pero morfológicamente similar a otros herpesvirus, se replica en el tejido linfoide, en especial en linfocitos T CD4+, y tiene dos variantes diferentes, A y B. El HHV-6 se relaciona de manera más cercana con el CMV que con los otros herpesvirus ya conocidos y se encuentra en la subfamilia β.
Se replica en los linfocitos T CD4+

EPIDEMIOLOGÍA

El HHV-6 es el herpesvirus de propagación más rápida y se excreta en las gargantas de 10% de los bebés para los cinco meses de edad, en 70% para los 12 meses de edad y en 30% de los adultos. Casi toda la población presenta el anticuerpo contra este virus para los cinco años de edad.
La infección es común durante la infancia

MANIFESTACIONES

El HHV-6 es el agente etiológico del exantema súbito (roséola) y ambos tipos, A y B, pueden ocasionar enfermedades febriles agudas con o sin convulsiones o erupciones cutáneas. Por lo general, la roséola se presenta en los lactantes entre los seis meses y el año de edad. Se caracteriza por una fiebre (normalmente cerca de los 39 °C) de tres días, seguida de una leve erupción maculopapular que se extiende del tronco a las extremidades y que se inicia durante la defervescencia.
Asociado con la roséola en lactantes

El HHV-6 también parece reactivarse en receptores de trasplantes. Es posible que contribuya al rechazo de injertos y a enfermedades clínicas tales como meningoencefalitis, neumonía y supresión de la médula ósea después de su trasplante. El virus se reactiva en otros pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos que padecen SIDA, linfoma y leucemia, pero no se conoce su importancia clínica.
La reactivación es común en la inmunosupresión

De inicio, se pensaba que el HHV-6 sólo se propagaba en linfocitos B recién aislados y el virus se denominaba virus linfotrópico humano B. Ahora ha quedado claro que el virus infecta principalmente a los linfocitos T. El HHV-6 establece una infección latente en los linfocitos T, pero puede activarse para producir una infección lítica productiva por medio de la estimulación mitogénica. Los linfocitos en reposo y los linfocitos de individuos normales inmunes son resistentes a la infección por el HHV-6. *In vivo*, la replicación del HHV-6 se encuentra controlada por factores mediados por células.
Infección latente de linfocitos T

DIAGNÓSTICO

La infección viral primaria se puede documentar mediante la seroconversión. La infección viral activa se puede documentar mediante cultivo, antigenemia, o detección del DNA en sangre (por PCR). Debido a que es común la reactivación virémica asintomática, es muy difícil utilizar estas herramientas para identificar el HHV-6 como la causa de síndromes febriles o de otros varios tipos.
La infección primaria se puede documentar por medios serológicos
Se utiliza la PCR para detectar la infección virémica

TRATAMIENTO

No se ha establecido una terapia definitiva, pero el HHV-6 parece ser susceptible, *in vitro*, al ganciclovir y al foscarnet. Es menos susceptible al aciclovir, ya que el virus no contiene timidina cinasa.
Ausencia de timidina cinasa viral

HERPESVIRUS HUMANO 7

El aislamiento del herpesvirus humano 7 (HHV-7) se informó por vez primera en 1990. El virus se aisló a partir de los linfocitos T CD4+ activados de un individuo sano. La molécula CD4 parece ser un receptor para la unión del virus. El HHV-7 es diferente de todos los demás herpesvirus humanos conocidos, pero se relaciona de manera más cercana con el HHV-6 y con el CMV y se encuentra en la subfamilia β junto con estos dos otros virus. Estudios seroepidemiológicos indican que este virus por lo normal no infecta a los niños sino hasta después de la lactancia, pero que casi 90% de los niños son anticuerpo-positivos para los tres años de edad. Al igual que el HHV-6, este virus se aísla de manera frecuente a partir de la saliva y el medio probable de transmisión es el contacto personal cercano. Así también, al igual que el HHV-6, el HHV-7 puede provocar roséola. El diagnóstico de infección aguda se puede llevar a cabo mediante la demostración de seroconversión. No se ha identificado tratamiento alguno.
Originalmente aislado a partir de linfocitos T CD4+
Puede provocar roséola (exantema súbito)

HERPESVIRUS HUMANO 8

El herpesvirus humano 8 (herpesvirus asociado con sarcoma de Kaposi [KSHV]; HHV-8) se descubrió en 1994 mediante la identificación de secuencias virales únicas de DNA en tejido de sarcoma de Kaposi obtenido de un paciente con SIDA por medio de un análisis de hibridación sustractiva. Estas secuencias específicas de DNA se encuentran en 95% o más de los tejidos de sarcoma de Kaposi, tanto relacionado con SIDA como no relacionado con SIDA en casos africanos. El DNA del KSHV también se ha detectado en células de enfermedades linfoproliferativas (p. ej., linfomas de efusión primaria asociados con SIDA y enfermedad multicéntrica de Castleman).

De manera reciente, el HHV-8 se aisló en cultivo y, al caracterizarse, parece más cercanamente asociado con el EBV. Al igual que el EBV, el HHV-8 infecta linfocitos B de manera preferencial y también se considera que es un herpesvirus gamma. Estudios epidemiológicos y virológicos sugieren que es causa necesaria, pero posiblemente no suficiente, del sarcoma de Kaposi y que otros factores (p. ej., inmunosupresión, predisposición genética) son cofactores en el desarrollo de esta malignidad. En promedio, la seropositividad al HHV-8 precede el desarrollo de sarcoma de Kaposi en tres años. El virus parece transmitirse por contacto sexual, según lo sugiere la mayor elevación de prevalencia del anticuerpo en hombres homosexuales promiscuos que en aquellos no promiscuos, y la mayor incidencia en hombres homosexuales con VIH contra otros grupos de riesgo VIH-positivos, como receptores de transfusiones y pacientes hemofílicos. Se están desarrollando análisis específicos y sensibles al anticuerpo y, en apariencia, el anticuerpo anti-HHV-8 parece ser relativamente inusual en la población general. Es difícil evaluar el impacto de los antivirales, ya que el sarcoma de Kaposi puede mejorar con la reconstitución inmunológica. El interferón alfa puede ser eficaz contra el sarcoma de Kaposi, pero es posible que esto sea el resultado del reforzamiento inmunitario más que de cualquier tipo de actividad antiviral. La evidencia de replicación viral activa en sarcoma de Kaposi es mínima, de modo que es posible que no exista un blanco apropiado para los antivirales en el momento en que se manifiesta el sarcoma de Kaposi.
Asociado con el sarcoma de Kaposi
Infecta los linfocitos B

ESTUDIO DE CASO

LA ENFERMEDAD "DEL BESO"

Una muchacha de 17 años de edad se encontraba en excelente estado de salud antes de ingresar a su primer año de universidad. Dos meses después, se percató de una enfermedad que progresó a lo largo de unos cuantos días y que se había iniciado con fatiga y dificultades para concentrarse. Después se presentaron otros síntomas, incluyendo fiebre, irritación de la garganta, cefalea y sensación de "plenitud" en el cuello.

La exploración física reveló una inflamación conjuntival y faríngea así como hipertrofia y ligero dolor de ganglios linfáticos en los triángulos cervicales anteriores y posteriores.

PREGUNTAS

■ Si esta paciente tiene una infección viral aguda por Epstein-Barr, ¿cuál de las siguientes sería la prueba confirmatoria más sensible y específica?

A. Anticuerpo IgG específico anti-VCA y anticuerpo anti-EBNA indetectable

B. Anticuerpo IgG específico anti-EBNA

C. Anticuerpos heterófilos

D. Linfocitosis atípica circulante 20% o mayor

E. PCR de suero

■ Los **sitios** principales de latencia de herpesvirus se listan en la columna **de la derecha**. Establezca la correspondencia entre éstos y los **virus** de la columna **de la izquierda**.

2. VHS-1 _____

3. VHS-2 _____

4. CMV _____

5. VZV _____

6. EBV _____

A. Tejido nervioso

B. Monocitos

C. Linfocitos β

■ Se ha demostrado que las vacunas son eficaces para prevenir la enfermedad por herpesvirus, ¿en cuál de las siguientes situaciones?

A. Infección primaria por VHS-1

B. Reactivación de varicela zóster

C. Reactivación de VHS-2

D. Infección primaria por CMV

E. Reactivación de EBV

RESPUESTAS

1(A), **2**(A), **3**(A), **4**(B), **5**(A), **6**(C), **7**(B)

CAPÍTULO 15

Virus de la diarrea

Las enfermedades diarreicas agudas son padecimientos con evolución en general rápida (en el curso de varias horas) y duración menor a tres semanas. Además de los agentes bacterianos y protozoarios responsables de cerca de 20 a 25% de estos casos, los virus son una causa principal de los casos restantes. En este capítulo se tratan los rotavirus, calicivirus, astrovirus y algunos adenovirus.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Hasta el decenio de 1970-1979, la prueba de la influencia viral en las diarreas agudas se basaba en general en la exclusión de los patógenos bacterianos o protozoarios conocidos y su sustentación era por medio de filtrados libres de células provenientes de heces diarreicas que se daban por vía oral a voluntarios en un intento por reproducir la enfermedad. Como podría esperarse, los resultados de tales experimentos eran variables y los métodos eran imprácticos como método diagnóstico rutinario de laboratorio. Un aspecto de tales infecciones que resultó ser de gran ayuda era la frecuente asociación con abundante excreción de partículas virales durante la fase aguda de la enfermedad. Las cantidades de viriones mayores a 10^8 por gramo de heces diarreicas son relativamente comunes, lo cual permite la fácil visualización por medio de microscopio electrónico. Con frecuencia se han empleado la microscopia electrónica directa y la inmunomicroscopia electrónica para detectar e identificar los presuntos virus causales; este último método también se puede emplear para la detección de las respuestas de anticuerpos humorales contra la infección. En fechas más recientes, las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) y los inmunoensayos enzimáticos (IEE) se han utilizado con una frecuencia cada vez mayor para el diagnóstico.

La diarrea viral era un diagnóstico por exclusión

Muchas partículas virales eran observadas en heces por medio de microscopia electrónica

Ahora es posible la confirmación mediante IEE o PCR

La detección de un virus específico en las heces de los pacientes sintomáticos no es suficiente para establecer el papel del virus como causa de la enfermedad. Otros criterios a satisfacer incluyen los siguientes:

1. Establecer que el virus se detecta en los pacientes enfermos con una frecuencia significativamente mayor que en controles asintomáticos, equiparados de manera apropiada, y que la excreción del virus se correlaciona en forma temporal con los síntomas.
2. Demostrar respuestas de anticuerpos humorales o secretores, o ambos, en pacientes que excretan el virus.
3. Reproducir la enfermedad por inoculación experimental de hospedadores humanos o animales no inmunizados (en general el criterio más difícil de satisfacer).
4. Excluir otras causas conocidas de diarrea, como bacterias, toxinas bacterianas y protozoarios.

Se emplean múltiples criterios para determinar la relación etiológica

Al utilizar estos criterios se han establecido claramente cuatro grupos de virus como causas importantes de enfermedad gastrointestinal: rotavirus, calicivirus, astrovirus y algunos serotipos de adenovirus (adenovirus "entéricos"). También se ha hallado la participación de otros virus, pero no se han satisfecho con éstos muchos de los criterios anteriores; por eso actualmente se consideran como "candidatos" causales de enfermedad gastrointestinal.

Los rotavirus, calicivirus, astrovirus y adenovirus son causas establecidas

Los virus establecidos en la actualidad se listan en el **cuadro 15-1** y todos tienen diversas características en común, incluyendo tendencia a periodos breves de incubación, contagio fecal-oral por vías directas o indirectas, y producción de vómito, que en general antecede o acompaña a la diarrea. La última característica ha influido en los médicos para que utilicen el término **gastroenteritis viral aguda** para describir el síndrome asociado con estos agentes.

Los virus "candidatos" satisfacen algunos criterios

Es común que se presente vómito luego de un periodo corto de incubación

ROTAVIRUS

Los rotavirus intestinales humanos se descubrieron por primera vez en 1973 por medio de examen con microscopio electrónico de muestras de biopsia duodenal de lactantes con diarrea (**figura 15-1**). Desde entonces se les ha encontrado en todo el mundo y se cree que explican de 40 a 60% de los casos de gastroenteritis aguda que ocurre durante los meses más fríos en lactantes y niños menores de dos años. En todo el mundo, cuando menos 500 000 muertes infantiles anuales se atribuyen a infecciones por rotavirus; aunque dichas muertes en EUA son bastante poco frecuentes, la tasa anual de morbilidad ha sido considerable en años recientes (**figura 15-2**). La introducción reciente de vacunas de uso rutinario quizá reduzca el impacto en el futuro. Estos virus se han detectado en el contenido intestinal y en los tejidos de las vías gastrointestinales superiores.

Es la causa más común de gastroenteritis invernal en niños menores de dos años

CUADRO 15-1 Características biológicas y epidemiológicas de los virus causantes de diarrea

ASPECTOS ESPECIALES	ROTAVIRUS	CALICIVIRUS	ASTROVIRUS	ADENOVIRUS
Biológicos				
Ácido nucleico	RNA de doble cadena	RNA de cadena sencilla	RNA de cadena sencilla	RNA de doble cadena
Diámetro; forma	65-75 nm, cápside desnuda con doble capa	27-38 nm, desnudos, redondos	28-38 nm, desnudos, con forma de estrella	70-90 nm, desnudos, icosaédricos
Replicación en cultivo celular	Generalmente incompleta	Ninguna	Ninguna	Ninguna o incompleta
Número de serotipos	Cinco importantes para los humanos	Más de 4	Ocho, quizá más	Desconocido
Patogénicos				
Sitio de infección	Duodeno, yeyuno	Yeyuno	Intestino delgado	Intestino delgado
Mecanismo de inmunidad	IgA intestinal local	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Epidemiológicos				
Epidemicidad	Epidémico o esporádico	Brotes familiares y comunitarios	Esporádica	Esporádica
Temporada del año	Casi siempre invierno	Ninguna conocida	Ninguna conocida	Ninguna conocida
Edades principales de afectación	Lactantes, niños <2 años	Niños mayores y adultos	Lactantes, niños	Lactantes, niños
Método de transmisión	Fecal-oral	Fecal-oral; agua y mariscos contaminados	Fecal-oral	Fecal-oral
Periodo de incubación (días)	1-3	0.5-2	?1-2	8-10
Principales pruebas diagnósticas	IEE, EM	EM, IEM, PCR	EM, PCR	IEE, EM

EM, microscopio electrónico; IEE, inmunoensayo enzimático; IEM, inmunomicroscopia electrónica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Virología

Los rotavirus pertenecen a la familia Reoviridae. Son partículas esféricas con cápside desnuda y aspecto de icosaedro, que miden de 65 a 75 nm de diámetro (también se han descrito formas más pequeñas), con un genoma que contiene 11 segmentos de RNA de doble cadena, RNA dependiente de RNA polimerasa, y una cápside externa de doble capa; dos segmentos codifican las proteínas de la cápside exterior (VP4 y VP7), que son los blancos para los anticuerpos neutralizantes. Su nombre se deriva del latín *rota* ("rueda") debido a que la cápside externa parece una rueda unida a la cápside interna y al núcleo viral por medio de rayos cortos (**figuras 15-1, 15-3A**). Las principales proteínas de la cápside externa son VP4 y VP7. VP4 realiza diversas funciones, incluyendo el hecho de ser la proteína de unión del virus, en tanto que VP7 es el antígeno tipoespecífico y facilita la unión y la entrada del virus. Cinco serotipos (G1, G2, G3, G4 y G9), establecidos según el antígeno tipoespecífico de las proteínas VP4 y VP7 de la cápside externa, tienen gran importancia epidemiológica. La cápside exterior se fragmenta en forma proteolítica dentro del tracto gastrointestinal para generar una partícula subviral infecciosa intermedia (ISVP), que activa el virus para volverlo infectante. Los rotavirus se pueden replicar en el laboratorio dentro del citoplasma de células cultivadas infectadas, pero es difícil su propagación debido a que en general el ciclo de replicación no se completa y a menudo no se producen viriones infecciosos maduros. Sin embargo, en algunos casos se ha logrado la propagación exitosa *in vitro* de las cepas humanas.

Son virus RNA de doble cadena con forma de rueda

Los tipos antigénicos se basan en las proteínas VP4 y VP7 de la cápside

Los rotavirus se transmiten por vía fecal-oral y la partícula viral se digiere parcialmente en el tracto gastrointestinal y se activa por medio de fragmentación de la proteasa, lo cual produce la pérdida de VP7 y fragmentación de VP4 para generar la ISVP. VP4 se enlaza con el ácido siálico que contiene glucoproteínas en las células del

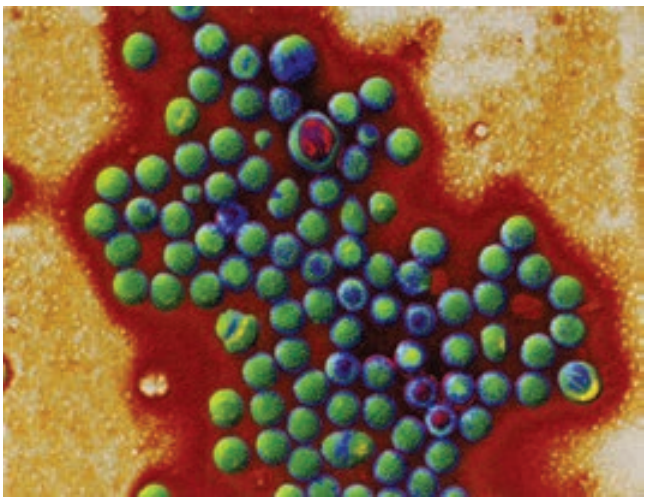


FIGURA 15-1. Estructura de los rotavirus. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

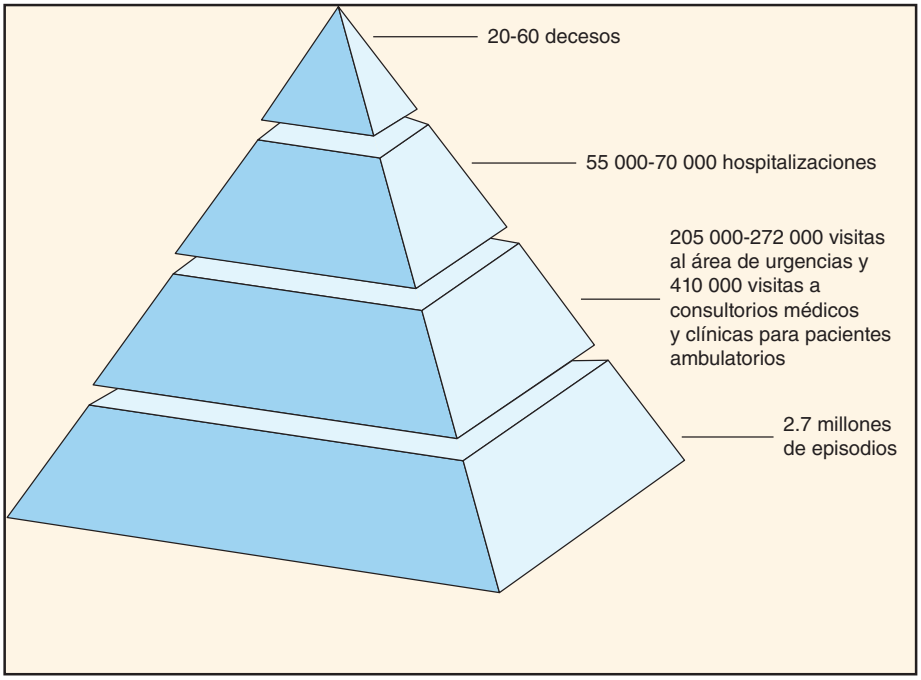

20-60 decesos
55 000-70 000 hospitalizaciones
205 000-272 000 visitas al área de urgencias y 410 000 visitas a consultorios médicos y clínicas para pacientes ambulatorios
2.7 millones de episodios

FIGURA 15-2. Morbilidad anual estimada debida a infecciones de rotavirus en EUA. (Centers for Disease Control and Prevention.)

epitelio y la ISVP penetra en las células blanco. La generación de la ISVP es necesaria para la infección por rotavirus porque la partícula viral con doble capa, después de ingresar a las células a través de endocitosis mediada por el receptor, es incapaz de establecer la infección debido a que se degrada. Luego del ingreso de la ISVP, el núcleo viral que contiene los genomas RNA de doble cadena y la RNA polimerasa dependiente de RNA se libera dentro del citoplasma. Los rotavirus emplean una estrategia de RNA negativo para la transcripción y replicación. La RNA polimerasa dependiente de RNA dirige la síntesis de los mRNA inicial y final, seguida de replicación del genoma mediante el uso de la hebra negativa del RNA del genoma doble hebra. Las proteínas iniciales se requieren para la replicación del virus, en tanto que las proteínas finales son principalmente estructurales. El rotavirus se ensambla por asociación de su núcleo con una proteína no estructural (NS28) y al adquirir VP7 y una membrana al momento de la gemación dentro del retículo endoplásmico (RE); por último, el virus abandona su membrana en el RE y se libera al ocurrir la lisis celular.

No todo el virión es infeccioso, sólo la ISVP
La RNA polimerasa dependiente de RNA dirige la síntesis de mRNA y del RNA genómico utilizando la hebra RNA negativa del genoma RNA de doble cadena
El ensamblaje de los virus ocurre en el retículo endoplásmico

Los rotavirus de origen animal también son muy frecuentes y producen enfermedades gastrointestinales agudas en una diversidad de especies. Los animales muy jóvenes, como becerros, ratones lactantes, lechones y aves de corral, son particularmente susceptibles. A menudo, los rotavirus animales se replican en cultivos celulares y la infección entre especies se ha logrado de manera experimental; sin embargo, no existe evidencia de que ocurra este tipo de contagio entre especies dentro de la naturaleza (p. ej., no se sabe de rotavirus animales que afecten a los humanos y viceversa).

Los rotavirus animales producen diarrea, pero el contagio entre especies no está demostrado en la naturaleza

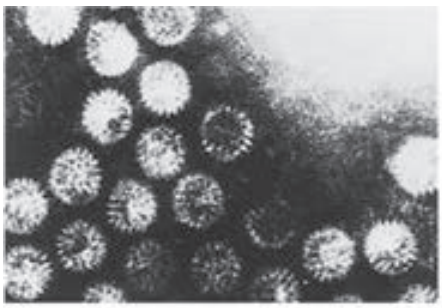
Una característica única de los rotavirus es la facilidad con la que los 11 segmentos de RNA pueden pasar por un reordenamiento. Esto ha permitido el desarrollo de vacunas con virus vivos que combinan los genes de rotavirus animales de fácil cultivo con genes de rotavirus humanos que codifican proteínas de cápside específicas del serotipo. ::: reordenamiento, pág. 108

El reordenamiento de los 11 segmentos de RNA ocurre con facilidad
Las vacunas con virus vivos pueden incorporar genes de virus animales

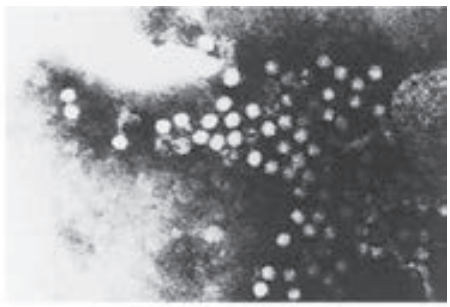
Infección por rotavirus humanos

CÁPSULA CLÍNICA

En todo el mundo se estima que un millón de lactantes muere cada año como resultado de diarrea provocada por rotavirus. En EUA, en la actualidad el total anual de muertes es menor a 100, pero estos virus siguen siendo una de las principales causas de enfermedades graves y hospitalización en los primeros meses de vida. El vómito, los espasmos abdominales y la febrícula, seguidos de evacuaciones líquidas que por lo general no contienen moco, sangre o pus, son característicos de la fase aguda de la enfermedad y también pueden observarse en infecciones debidas a calicivirus, astrovirus y adenovirus.



A



B

C

FIGURA 15-3. Virus de la diarrea. Todos se fotografiaron con el mismo aumento para ilustrar tamaño y diferencias morfológicas. **A.** Rotavirus. **B.** Calicivirus. **C.** Astrovirus. (Cortesía de Claire M. Payne.)

EPIDEMIOLOGÍA

Los brotes de infección por rotavirus son comunes, en particular durante los meses más fríos, entre lactantes y niños de 1 a 24 meses de edad. También puede afectar a niños mayores y adultos, pero las tasas de ataque son en general mucho menores. De igual manera, se han reconocido brotes entre personas ancianas y pacientes institucionalizados.

Ocurre principalmente en lactantes y niños en los meses más fríos

Aunque los recién nacidos se infectan con facilidad con este virus, a menudo dichas infecciones producen pocos o ningún síntoma clínico. Este dato se ilustra en las tasas de infección de 32 a 49% informadas en algunas guarderías para neonatales, pero ha habido tasas de sólo 8 a 28% de enfermedad leve en lactantes. Es poco claro si esta resistencia transitoria a la enfermedad es resultado de factores de maduración del hospedador o de inmunidad proporcionada de manera transplacentaria. Los estudios seroepidemiológicos han sido útiles para demostrar la generalización de los virus y pueden ayudar a explicar las tasas de ataque específicas de la edad. Para los cuatro años, más de 90% de los individuos tienen anticuerpos humorales, lo cual sugiere una elevada tasa de infección viral en los primeros años de vida.

La mayoría de los niños mayores y adultos son inmunes

PATOGÉNESIS

Los rotavirus parecen localizarse principalmente en el duodeno y yeyuno proximal; causan destrucción de las células epiteliales vellosas con despunte (acortamiento) de las vellosidades e infiltrados variables, casi siempre leves, de células inflamatorias mononucleares y de unas cuantas células polimorfonucleares dentro de las vellosidades. No afectan la mucosa gástrica y del colon; sin embargo, por razones que se desconocen, se presenta una demora notable en el tiempo del vaciado gástrico. Los principales efectos fisiopatológicos son una disminución en la superficie de absorción en el intestino delgado y reducción en la producción de enzimas del borde en cepillo, como las disacaridasas. El resultado neto es un estado transitorio de malabsorción, con manejo defectuoso de grasas y azúcares. Quizá se requieran hasta 3 a 8 semanas para restaurar la integridad histológica y funcional normal de la mucosa dañada. Aunque todavía se desconoce el producto específico del gen asociado con la virulencia, ciertas evidencias sugieren que una proteína no estructural, la NSP4, quizá se comporte como enterotoxina, de manera similar a la enterotoxina termolábil de *Escherichia coli* y la toxina del cólera. Esto podría explicar también el exceso de líquido y secreción de electrólitos en la fase aguda de la enfermedad. En general, la excreción viral dura de 2 a 12 días, pero puede prolongarse en gran medida en pacientes desnutridos o inmunodeficientes con síntomas persistentes.

Destruye las células vellosas del yeyuno y duodeno
Se reduce la superficie de absorción
También están presentes efectos similares a los de las enterotoxinas

INMUNIDAD

Los pacientes con infección por rotavirus responden con la producción de anticuerpos humorales tipoespecíficos que parecen durar por años y quizá toda la vida. Además, los anticuerpos secretorios tipoespecíficos de IgA (sIgA) se producen en las vías intestinales y su presencia parece correlacionarse mejor con la inmunidad a la reinfección. El amamantamiento también parece tener una función protectora contra la enfermedad por rotavirus en lactantes pequeños. Los anticuerpos secretorios de IgA contra los rotavirus aparecen en el calostro y continúan secretándose en la leche materna durante varios meses después del parto. También se ha mostrado que la glucoproteína mucina de la leche materna humana se enlaza con los rotavirus, inhibiendo su replicación *in vitro* e *in vivo*.

Los anticuerpos humorales y secretorios tipoespecíficos de IgA brindan protección
La IgA y la mucina otorgan un papel protector al amamantamiento

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Después de un periodo de incubación de 1 a 3 días, en general ocurre el inicio abrupto de vómito, seguido a las cuantas horas por heces oscuras que son frecuentes, copiosas y líquidas. En casos graves, es

posible que las heces se vuelvan claras; los japoneses conocen a esta enfermedad como ***hakuri***, la "diarrea blanca". Se presenta fiebre, que suele ser baja. Los vómitos pueden persistir durante 1 a 3 días y la diarrea de 4 a 8 días. Las principales complicaciones son producto de la deshidratación grave, asociada en ocasiones con hipernatremia.

La deshidratación grave puede conducir a la muerte, en particular en lactantes muy pequeños y desnutridos

El periodo corto de incubación, el vómito y la diarrea líquida pueden conducir a la deshidratación

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección aguda por rotavirus se realiza en general por medio de la detección de las partículas virales o del antígeno en las heces durante la fase aguda de la enfermedad. Esto se puede lograr por examen directo de muestras en el microscopio electrónico o, de manera más conveniente, por medio de detección inmunológica del antígeno con métodos IEE.

El microscopio electrónico o la IEE detectan al virus

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No existe tratamiento específico para la infección por rotavirus. En casos graves se requiere reemplazo vigoroso de líquidos y electrólitos, lo cual puede salvar la vida del paciente. Los rotavirus son muy infecciosos y pueden diseminarse con rapidez dentro de las familias y en entornos institucionales. El control consiste en medidas rigurosas de higiene, incluyendo lavado cuidadoso de las manos y eliminación adecuada de las excreciones entéricas. Como ya se indicó, se han desarrollado vacunas con virus vivos atenuados o recombinados. En 2006, una vacuna recombinante oral con virus vivos bovinos y humanos obtuvo autorización para uso rutinario en EUA. Hasta la fecha, su eficacia después de una serie de tres dosis ha sido excelente y no han surgido preocupaciones relativas a seguridad. La primera dosis se administra a las 6 a 12 semanas de vida, con dos dosis subsiguientes a intervalos de 4 a 10 semanas. En la actualidad, una segunda vacuna oral con virus vivos atenuados está disponible en México, América Central y Sudamérica, al igual que en algunos países de Europa. Una de las ventajas es que se administra como una serie de dos dosis, en lugar de tres.

Existen vacunas con virus vivos atenuados o recombinantes, las cuales se recomiendan para uso en lactantes

CALICIVIRUS

Aunque los calicivirus fueron los primeros en asociarse de manera clara con los brotes de gastroenteritis, se sabe considerablemente menos sobre su biología que sobre la de los rotavirus. Se asociaron por primera vez con un brote ocurrido en Norwalk, Ohio, en 1968 y su papel se confirmó por medio de la producción de la enfermedad en voluntarios a quienes se administraron filtrados fecales. Por tal motivo, en un principio se le denominó **agente Norwalk**, y virus similares han recibido nombres como agente Hawai, agente del Condado Montgomery, agente Dichling y así sucesivamente.

Virología

Los virus son pequeñas partículas desnudas, con cápside icosaédrica, que contienen RNA positivo y que miden 27 a 38 nm de diámetro. Su apariencia es similar a la de los parvovirus de DNA y al virus de la hepatitis A (figura 15-3B). Se les clasifica como miembros de la familia Caliciviridae. En la actualidad, dentro de esta familia se reconocen dos géneros que causan diarrea: los *Norovirus* (prototipo de la familia) y los *Sapovirus*. Las partículas de los *Norovirus* son redondas, en tanto que las partículas de otros calicivirus tienen forma de estrella. Los calicivirus parecen ser sumamente resistentes; su infectividad persiste después de exposición al ácido, éter y calor (60 °C durante 30 minutos). No se les ha podido propagar de manera eficiente en cultivos celulares o de órganos.

Son virus RNA pequeños, redondos, desnudos, con cápside en forma de icosaedro, que son muy resistentes

Incluyen dos géneros: *Norovirus* y *Sapovirus*

A través de inmunomicroscopia electrónica se han demostrado cuando menos cuatro diferentes serotipos de *Norovirus* en el suero de pacientes afectados en estado convaleciente. El conocimiento de las características antigénicas y de la biología de estos virus se ha visto gravemente obstaculizado por la incapacidad actual para cultivarlos en el laboratorio y por su falta de patogenicidad conocida en animales.

Existen varios serotipos, pero aún no es posible cultivarlos

Infecciones por calicivirus

EPIDEMIOLOGÍA

Los brotes agudos en familias y comunidades son comunes y pueden ocurrir en cualquier temporada del año. Los norovirus han sido en particular un grave problema en ambientes cerrados, como cruceros, hospitales, casas de retiro y escuelas. A diferencia de los rotavirus, los calicivirus son causa mucho más común de enfermedad gastrointestinal en niños mayores y adultos. Esta diferencia en la predilección específica de la edad quizá se refleje en las encuestas serológicas, que han mostrado que la prevalencia de los anticuerpos se eleva en forma lenta, alcanzando cerca de 50% para la quinta década de vida, un notable contraste con la frecuente adquisición de anticuerpos contra rotavirus en los primeros años de vida. La transmisión es principalmente fecal-oral; los brotes también se han asociado con el consumo de agua contaminada y de mariscos y otros alimentos crudos.

Los brotes agudos ocurren en niños mayores y adultos

La transmisión es por vía fecal-oral

PATOGÉNESIS

Tanto la patogénesis como la patología son similares a las descritas para los rotavirus, excepto que aún no se han descrito aspectos enterotóxicos para los calicivirus. En general, los cambios en la mucosa se revierten al estado normal dentro de las dos semanas a partir del inicio de la enfermedad. La diseminación viral en las heces no dura por lo general más de 3 a 4 días.

No están presentes características enterotóxicas

INMUNIDAD

Los pacientes y los voluntarios infectados en procedimientos experimentales responden a la infección con la producción de anticuerpos humorales, que persisten de manera indefinida; no obstante, su

función en la protección contra reinfección parece ser mínima. Llegan a ocurrir reinfección y enfermedad a causa del mismo serotipo y el papel de los anticuerpos locales todavía no está bien definido. Es posible que factores no inmunitarios o genéticos sean esenciales para la protección.

Puede ocurrir reinfección por los mismos serotipos

Aspectos clínicos

El periodo de incubación es de 10 a 51 horas, seguido de inicio abrupto de vómito y diarrea, un síndrome que es imposible de distinguir en términos clínicos del causado por rotavirus. Es poco común la coexistencia de síntomas respiratorios, y la duración de la enfermedad es relativamente breve (en general 1 a 2 días). Estos virus pueden detectarse por medio de microscopio electrónico o inmunomicroscopia electrónica en las heces durante la fase aguda de la enfermedad. Además, se han desarrollado métodos de IEE y PCR. Como en la infección por rotavirus, no existe tratamiento específico aparte del reemplazo de líquidos y electrólitos. La prevención requiere buenas medidas de higiene.

El cuadro clínico y las pruebas diagnósticas son similares a los del rotavirus

No existe tratamiento ni vacuna

ADENOVIRUS, ASTROVIRUS Y VIRUS "CANDIDATOS"

Algunos adenovirus, la mayoría de los cuales son extremadamente difíciles de cultivar *in vitro* (en contraste con los asociados con enfermedades respiratorias), ahora se reconocen como patógenos intestinales importantes. Es posible que expliquen un estimado de 5 a 15% de todas las gastroenteritis virales en niños pequeños; estos últimos incluyen a los serotipos 40, 41 y quizá 38.

Los serotipos 40 y 41 se encuentran comúnmente

Los astrovirus tienen una forma que se parece a una estrella de 5 o 6 puntas (figura 15-3C). Se les ha conocido desde 1975. En años recientes se ha reconocido a los astrovirus como causa de brotes a menudo leves de gastroenteritis, de manera principal entre infantes, niños en edad escolar y residentes de residencias para ancianos. Se han identificado siete serotipos humanos de astrovirus.

A menudo la enfermedad es leve, aunque no siempre

Son virus RNA positivos, con cápside desnuda y forma de estrella, de 28 a 38 nm. Los viriones son esféricos y la forma y genoma se parecen a algunos de los miembros de los calicivirus. El genoma de 6.8 a 7.9 nucleótidos codifica un RNA completo y un RNA subgenómico. Los astrovirus son estables ante el ácido, resistentes al calor por un periodo corto, y resistentes a diversos detergentes y solventes de lípidos. El ciclo de replicación de los astrovirus no se ha descrito debido a la falta de un sistema de cultivo en células.

Otros agentes asociados con enfermedades gastrointestinales incluyen a virus similares al coronavirus, torovirus y algunos virus Coxsackie del grupo A (estos últimos causan principalmente síntomas gastrointestinales en pacientes con compromiso inmunitario grave). Esta lista quizá crezca en el futuro; sin embargo, hasta saber más sobre su biología, comportamiento epidemiológico e impacto en la salud humana, por el momento siguen siendo virus "candidatos".

ESTUDIO DE CASO

UNA PARADA NO PROGRAMADA

Un hombre de 20 años viajaba con un *tour* de tres semanas por Italia junto con otros 14 estudiantes universitarios. De camino a Florencia, se enfermó de manera abrupta presentando náuseas y vómito, seguidos cinco horas después por espasmos abdominales y diarrea líquida. No se encontró fiebre.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de los virus mencionados es la causa más probable de la enfermedad de este hombre?

A. Calicivirus
B. Rotavirus
C. Parvovirus
D. Adenovirus
E. Astrovirus

■ Su enfermedad se podría haber prevenido con cualquiera de las siguientes medidas, *excepto*:

A. Evitación de frutas crudas
B. Vacuna de virus vivos recombinantes
C. Lavado cuidadoso de las manos
D. Evitación del agua potable local
E. Evitación de mariscos crudos

■ ¿La infección de cuál de los siguientes virus se localiza en el duodeno y el yeyuno superior?

A. Rotavirus
B. Norovirus
C. Sapovirus
D. Astrovirus
E. Adenovirus

RESPUESTAS

1(A), **2**(B), **3**(A)

CAPÍTULO 16

Virus transmitidos por artrópodos y otros virus zoonóticos

Los virus zoonóticos comprenden más de 400 agentes, uno o más de los cuales se presentan en la mayoría de los lugares del mundo. Los miembros del grupo tienen sus reservorios finales en insectos o vertebrados inferiores. Provienen de diversas familias taxonómicas de virus RNA que principalmente incluyen a los togavirus, flavivirus, bunyavirus, reovirus, arenavirus y filovirus; sus principales características morfológicas y genéticas se resumen en el **cuadro 16-1.** Los virus zoonóticos que aquí se discuten se dividen en dos grupos. Los arbovirus se transmiten a los humanos mediante insectos hematófagos tales como mosquitos, garrapatas y moscas *Phlebotomus* (moscas de arena o jejenes). En general, se cree que los demás virus RNA zoonóticos se transmiten mediante la inhalación de las excreciones animales infectadas, por vía conjuntival o, en ocasiones, a través del contacto directo con el animal (virus zoonóticos no artrópodos). El virus de la rabia, que por lo común se transmite por la mordedura de animales, se discute de forma separada en el capítulo 17. Ciertos virus DNA (poxvirus) también son transmisibles de animales a humanos y se describen en el capítulo 11.

Virología

En la mayoría de los casos, los virus zoonóticos se nombraban según la localización donde primero se habían aislado (p. ej., encefalitis de San Luis), o según la enfermedad que producían (p. ej., fiebre amarilla). Estudios más recientes han asignado a la mayoría de las familias y géneros según las propiedades que se indican en el cuadro 16-1. Las características principales de estas familias se resumen adelante.

A menudo se nombraban según la localización de aislamiento inicial

TOGAVIRUS

Los togavirus (el género *Alphavirus* incluye a los arbovirus dentro de esta familia) son viriones con envoltura que contienen un RNA positivo de cadena sencilla y miden 70 nm de diámetro externo. El genoma RNA se encuentra dentro de una cápside icosaédrica que mide cerca de 40 nm. La envoltura de lípidos de doble capa contiene las glucoproteínas de codificación viral E1 y E2. Los alfavirus tienen la capacidad de hemaglutinación mediante la fusión de la glucoproteína E1 con los lípidos de la membrana de los eritrocitos y E2 también participa en este proceso. La estructura del virión del alfavirus se muestra en la **figura 16-1**. La replicación se lleva a cabo dentro de las células de artrópodos infectados y de hospedadores vertebrados. El virus ingresa por endocitosis mediada por receptores al interactuar con una variedad de receptores celulares, dependiendo del hospedador y del tipo de célula. Se replica como los virus RNA de polaridad positiva mediante la síntesis de RNA polimerasa dependiente del RNA y de otras proteínas estructurales y no estructurales. Los viriones maduran mediante su gemación de las membranas celulares. El efecto de esta replicación en los hospedadores invertebrados y vertebrados es variable y normalmente implica la infección persistente en los hospedadores invertebrados. El género *Alphavirus* que pertenece a estas familias incluye a la mayoría de los virus transportados por artrópodos. Es frecuente que los virus dentro de este género se encuentren serológicamente emparentados entre sí, pero no con otros. Los representantes se listan en el cuadro 16-1. ::: RNA polimerasa: pág. 97

Se replican en las células de artrópodos y vertebrados

Los virus RNA con envoltura contienen glucoproteínas que son hemaglutinina y lipoproteínas

FLAVIVIRUS

Los flavivirus son similares a los togavirus en diversos aspectos. Son virus RNA positivos de cadena sencilla con envoltura y cápside icosaédrica. Sin embargo, los viriones de los flavivirus son más pequeños que aquellos de los togavirus y varían de 40 a 50 nm de diámetro. El genoma RNA se encuentra rodeado de copias múltiples de pequeñas proteínas básicas; la proteína de la cápside (C) y la proteína de la matriz (M) cubren el núcleo viral. La membrana bicapa lipídica de la envoltura contiene una proteína de envoltura (E) que en muchos flavivirus es glucosilada. En la **figura 16-2** se muestra un ejemplo de virión de flavivirus. El género *Flavivirus* comprende a la mayoría de arbovirus dentro de esta familia. Los miembros de *Flavivirus* se encuentran emparentados desde el punto de vista serológico y existe reactividad cruzada entre los miembros. El virus ingresa en la célula blanco mediante endocitosis mediada por receptores; los flavivirus también pueden unirse a los receptores Fc de los macrófagos, monocitos y otras células cubiertas con anticuerpos. El anticuerpo potenciador fortalece la adsorción e infectividad virales. El virus se replica como los virus RNA de polaridad positiva y la totalidad del genoma RNA positivo se traduce en una poliproteína (como los picornavirus) que se fragmenta en proteínas maduras individuales, incluyendo una proteasa, una RNA polimerasa RNA-dependiente, una cápside y proteínas de envoltura. El ensamblaje del virus se lleva a cabo en el citoplasma y la envoltura se adquiere mediante la gemación en vesículas intracelulares que se liberan al momento de la lisis

CUADRO 16-1 Arbovirus seleccionados de gran importancia para los humanos

GÉNERO Y MIEMBROS	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA PRINCIPAL	VECTOR ARTRÓPODO PRIMARIO	EXPRESIÓN PATOLÓGICA HABITUAL
Togavirus			
Alphavirus			
Encefalitis equina del Oeste	Norteamérica	Mosquito	Encefalitis
Encefalitis equina del Este	Norteamérica	Mosquito	Encefalitis
Encefalitis equina venezolana	América Central y del Sur	Mosquito	Encefalitis
Fiebre de Chikungunya	África y Asia	Mosquito	Enfermedad febril
Flavivirus			
Flavivirus			
Encefalitis de San Luis	Norteamérica	Mosquito	Encefalitis
Dengue	Todas las zonas tropicales	Mosquito	Enfermedad febril o fiebre hemorrágica
Fiebre amarilla	África, Sudamérica y el Caribe	Mosquito	Necrosis hepática, hemorragia
Fiebre del Nilo occidental	África, Europa oriental, Medio Oriente, Asia, Norteamérica	Mosquito	Enfermedad febril o encefalitis
Encefalitis del valle de Murray	Australia	Mosquito	Encefalitis
Encefalitis rusa de primavera-verano	Este de la ex Unión Soviética y Europa Central	Garrapata	Encefalitis
Encefalitis de Powassan	Canadá	Garrapata	Encefalitis
Encefalitis japonesa B	Japón, Corea y Filipinas	Mosquito	Encefalitis
Bunyavirus			
Bunyavirus			
Encefalitis de California	Norteamérica	Mosquito	Encefalitis
Virus Bunyamwera	África	Mosquito	Enfermedad febril
Fiebre del Valle del Rift	África	Mosquito	Enfermedad febril
Fiebre papataci (dengue mediterráneo)	Mediterráneo	*Phlebotomus*	Enfermedad febril
Reovirus			
Orbivirus			
Fiebre por garrapatas de Colorado	Norteamérica	Garrapata	Enfermedad febril

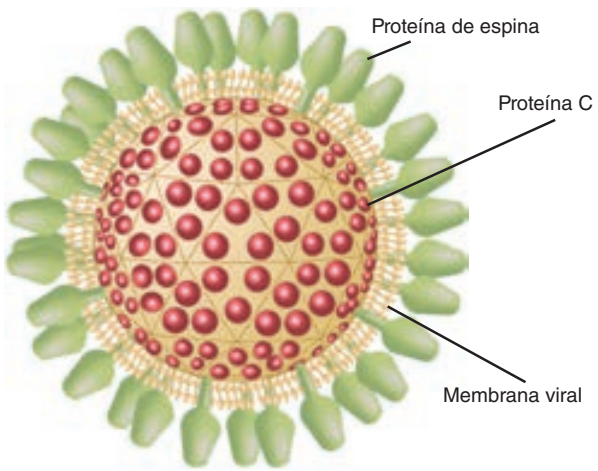


FIGURA 16-1. Estructura del virión de los alfavirus.

celular. Al igual que los alfavirus, los flavivirus también ocasionan una respuesta lítica en hospedadores vertebrados y una infección persistente en los hospedadores invertebrados.

BUNYAVIRUS

Existen cuatro géneros de la familia Bunyaviridae: *Buniavirus* RNA (–), *Phlebovirus* RNA (–), *Nairovirus* RNA ambisentido (+/–) y *Hantavirus* RNA (–). Todos los bunyavirus son arbovirus, a excepción del hantavirus que es un virus zoonótico no artrópodo. Los bunyavirus son virus RNA negativos esféricos de hebra sencilla de entre 90 y 100 nm de diámetro externo. La envoltura contiene dos glucoproteínas, G1 y G2, y engloba tres nucleocápsides que contienen RNA, a saber, grande (L), mediano (M) y pequeño (S), que se asocian con la RNA polimerasa RNA-dependiente (L) y con proteínas no estructurales (N) (**figura 16-3**). A diferencia de los virus RNA con envoltura, los bunyavirus carecen de proteína de la matriz. La proteína de unión viral (G1) interactúa con los receptores celulares, y el virus ingresa en la célula a través de la endocitosis mediada por receptores. Después de la lisis de las vesículas endosómicas y

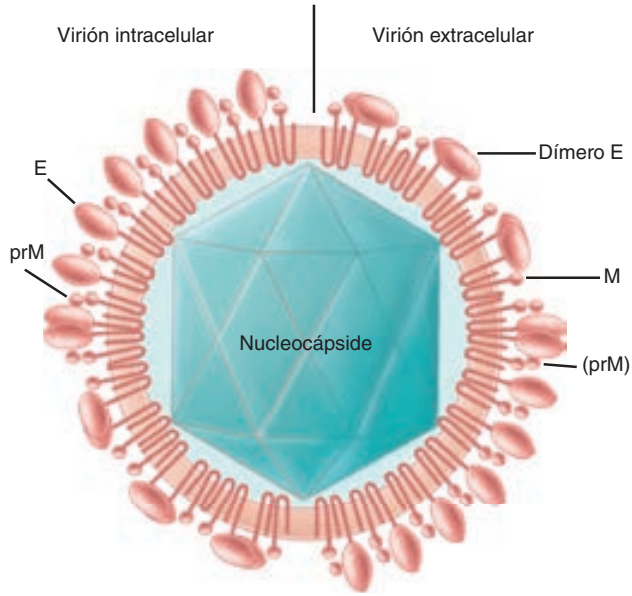


FIGURA 16-2. Estructura del virión de los flavivirus. M, matriz; prM, precursor de la proteína de la matriz.

la liberación de las nucleocápsides en el interior del citoplasma, las hebras de RNA negativo (L, M, S) se transcriben a fin de sintetizar mRNA por medio del uso de RNA polimerasa RNA-dependiente asociada con el virión. La cadena M codifica la envoltura G1 y G2; una proteína no estructural, la hebra L, codifica la proteína L (RNA polimerasa RNA-dependiente) y la cadena S codifica proteínas no estructurales. Maduran mediante gemación por vesículas de superficie lisa dentro o cerca de la región de Golgi de la célula infectada. Los principales bunyavirus patógenos en Norteamérica son el virus de California y el hantavirus.

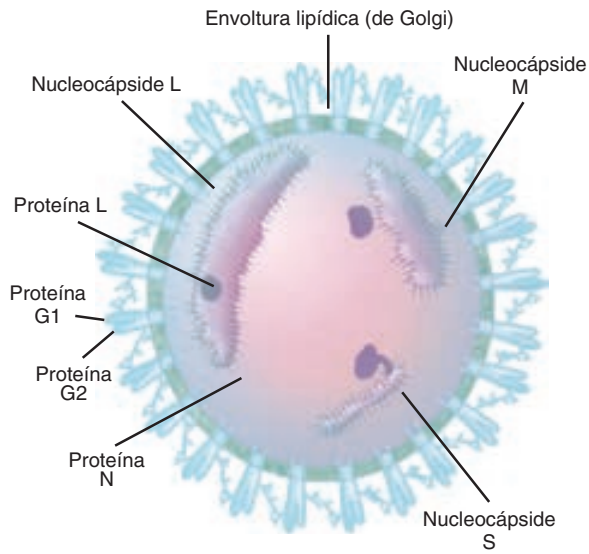


FIGURA 16-3. Estructura del virión de los bunyavirus.

Virus RNA esféricos con envoltura con tres nucleocápsides que contienen RNA

El segmento M codifica proteínas no estructurales, y los segmentos L y S codifican la polimerasa y proteínas no estructurales, respectivamente

REOVIRUS

Los reovirus son virus RNA de doble cadena sin envoltura que miden cerca de 80 nm de diámetro con un genoma segmentado. Los detalles relacionados con la estructura viral y con la replicación de otro miembro de la familia Reoviridae, los *Rotavirus*, se describen en el capítulo 15. Sin embargo, los reovirus descritos en el presente capítulo son arbovirus que se transmiten a través de las picaduras de insectos. El arbovirus norteamericano más importante de esta familia, que es un miembro del género *Coltivirus*, provoca la fiebre por garrapatas del Colorado.

Los virus RNA sin envoltura son prominentes en Norteamérica

ARENAVIRUS

Los arenavirus son envueltos, bisegmentados y contienen un genoma RNA grande (L) de cadena sencilla y polaridad negativa (–) y un genoma RNA pequeño (S) ambisentido (+/–) con morfología pleomorfa y varían en tamaño entre 50 y 300 (media 110 a 130) nm de diámetro (**figura 16-4**). Contienen dos nucleocápsides separadas, L y S, que encapsidan los segmentos RNA L y S, respectivamente, y la envoltura contiene dos glucoproteínas de superficie, G1 y G2. En su interior, los viriones contienen ribosomas de la célula hospedadora. Estos ribosomas les confieren una apariencia granular a los virus; de allí su nombre (del latín *arenosus*, "arenoso"). Las infecciones más importantes por arenavirus en los humanos son las fiebres hemorrágicas, incluyendo la fiebre de Lassa. En ocasiones, la coriomeningitis linfocítica se transmite a los humanos a partir de ratones y otros roedores infectados.

Virus RNA pleomorfos, bisegmentados, con envoltura que contienen ribosomas de la célula hospedadora

Los arenavirus se replican en el citoplasma de la célula hospedadora infectada por medio del uso de la estrategia de los genomas RNA de sentido negativo. La proteína de unión viral G1 interactúa con un receptor de la superficie celular (αDG) y los viriones se internalizan en vesículas. La proteína de fusión viral G2 media la fusión, lo que ocasiona la liberación de las nucleocápsides. La RNA polimerasa RNA-dependiente asociada con el virión (proteína L, figura 16-4) media la transcripción, y el segmento L de RNA codifica la proteína de polimerasa (L) y una proteína Z, que posiblemente sea de ayuda en el ensamblaje y liberación del virus. El segmento S de RNA, que tiene una polaridad ambisentido (+/–), codifica las proteínas de la nucleocápside (N) y las glucoproteínas G1 y G2 de la envoltura mediante una estrategia de transcripción de RNA de sentido negativo. La estrategia de RNA ambisentido permite que los arenavirus manifiesten su expresión genética, codificando las proteínas N en primera instancia y después las proteínas G. Al igual que los bunyavirus, los arenavirus también carecen de proteína de la matriz, una característica de los virus con envoltura. Maduran mediante gemación a partir de la membrana plasmática de la célula hospedadora. Los arenavirus ocasionan infecciones persistentes en los roedores y también se transmiten a los seres humanos a través de las excreciones de roedores infectados.

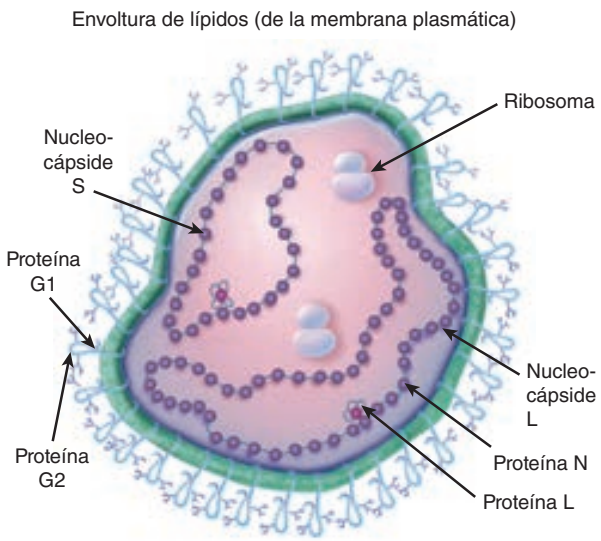


FIGURA 16-4. Estructura del virión de los arenavirus.

FILOVIRUS

Los filovirus, los virus de Marburgo y de Ébola, son los responsables de las fiebres de Marburgo y de Ébola, dos fiebres hemorrágicas altamente fatales. Aunque no se han encontrado subtipos del virus de Marburgo, el virus de Ébola cuenta con tres subtipos, incluyendo el Zaire, el Sudán y el Reston. Los filovirus son virus envueltos RNA negativos de cadena sencilla con viriones filamentosos y altamente pleomorfos que, en promedio, miden 80 nm de diámetro y 300 a 14 000 nm de largo (**figura 16-5**). Existen siete genes virales dispuestos de manera secuencial en un genoma RNA de 19 kb. La nucleocápside (NP) tiene simetría helicoidal y la envoltura se deriva de la membrana plasmática a consecuencia de la gemación. La envoltura contiene peplómeros o espinas de 10 nm, la glucoproteína GP, que median el ingreso del virus al interior de células susceptibles.

Virus RNA filamentosos con envoltura que ocasionan fiebres hemorrágicas

La proteína GP de la superficie viral media el ingreso del virus en las células blanco. La RNA polimerasa RNA-dependiente dirige la síntesis de mRNA a partir de un genoma RNA lineal de sentido negativo, del mismo modo en que lo hacen otros virus de polaridad negativa (rhabdovirus, paramixovirus). Se generan siete mRNA monocistrónicos y a continuación se traducen las proteínas virales. La traducción de la proteína de la NP acciona el interruptor de transcripción a replicación del genoma. La NP se une al genoma de RNA para formar la nucleocápside, que se encierra en una proteína matriz y gema a partir de la membrana plasmática que contiene los GP virales.

HENIPAVIRUS

A finales del decenio de 1990-1999, en Australia y Asia, aparecieron dos paramixovirus zoonóticos que afectaban a humanos y animales. Éstos son los virus Hendra y Nipah, que ahora se han clasificado como el género Henipavirus de la familia Paramyxoviridae.

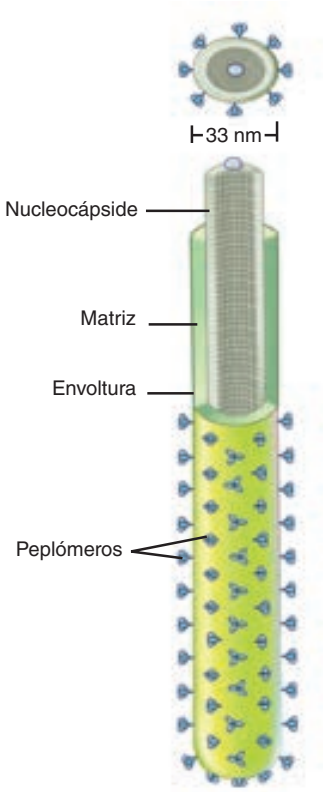


FIGURA 16-5. Morfología del virión de los filovirus.

Enfermedades por arbovirus

CÁPSULA CLÍNICA

Algunos arbovirus ocasionan una grave inflamación del cerebro (encefalitis) con daño o destrucción de neuronas que puede resultar fatal o conducir a daños neurológicos permanentes en los supervivientes. Otros, como el virus del dengue, pueden producir enfermedades que van desde leves síntomas catarrales hasta choques abrumadores con hemorragias generalizadas en los tejidos. Otro más, el virus de la fiebre amarilla, ataca a las células del hígado, lo que conduce a una amplia destrucción y, en ocasiones, a una insuficiencia hepática fatal.

EPIDEMIOLOGÍA

Los arbovirus de mayor importancia patológica para los humanos se listan en el cuadro 16-1, con anotaciones en cuanto a su distribución geográfica, los vectores artrópodos que los transmiten y los síndromes patológicos habituales que pueden derivarse de la infección.

A excepción del dengue urbano y de la fiebre amarilla urbana, en las que el virus sencillamente puede transmitirse entre humanos

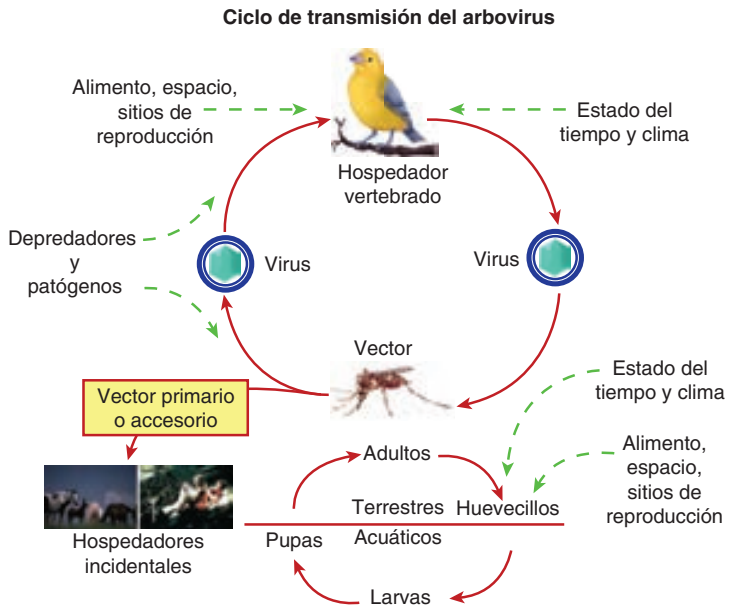


FIGURA 16-6. Características generales de los ciclos de transmisión de los arbovirus. (Reimpresa de los Centers for Disease Control and Prevention.)

y mosquitos, otras enfermedades arbovirales involucran a vertebrados no humanos, entre los que se cuentan pequeños mamíferos, aves o, en el caso de la fiebre amarilla selvática, monos. La infección se transmite a la especie hospedadora por artrópodos (p. ej., mosquitos o garrapatas) que se han infectado. En algunos casos, la infección puede sostenerse de generación en generación en el artrópodo mediante la transmisión transovárica. Por lo general, la infección en el artrópodo no parece dañar al insecto; sin embargo, se requiere un periodo de multiplicación viral (denominado **periodo extrínseco de incubación**) para aumentar la capacidad de transmisión de la infección a los vertebrados por medio de la picadura.

Las consecuencias de la infección transmitida del artrópodo a los hospedadores vertebrados susceptibles son variables; algunos desarrollan enfermedades de gravedad variable con viremia, mientras que otros presentan viremia a largo plazo sin la presencia de patologías clínicas. Entonces, los hospedadores vertebrados son una fuente de propagación adicional del virus por amplificación, en que los artrópodos no infectados que se alimentan de los hospedadores virémicos adquieren el virus, con lo que se aumenta el riesgo de transmisión. Las características generales de este ciclo general de transmisión se ilustran en la **figura 16-6**.

En ocasiones se mantiene a través de la transmisión vertical en el vector

Se requiere de la multiplicación dentro del vector

La viremia transitoria es una característica de muchas de estas infecciones en hospedadores distintos al reservorio; los afectados, incluyendo humanos y vertebrados superiores (p. ej., caballos y ganado), a menudo se conocen como hospedadores terminales. En contraste, si la viremia se sostiene durante periodos más largos (p. ej., semanas a meses en una variedad de infecciones por togavirus, flavivirus y bunyavirus en vertebrados inferiores), el hospedador vertebrado adquiere gran importancia como reservorio para la continuación de la transmisión. La viremia puede prolongarse durante una semana o más en las infecciones humanas por dengue y fiebre amarilla y, en tal caso, los humanos funcionan como reservorios para la enfermedad urbana.

Se requiere de una viremia prolongada para que el hospedador vertebrado se convierta en reservorio significativo

Evidentemente, los vectores artrópodos típicos rara vez se encuentran presentes en toda estación del año. Entonces surge la pregunta de cómo sobreviven los arbovirus entre el momento en que el vector desaparece y el momento en que vuelve a aparecer en años subsiguientes. Existen diversos mecanismos que pueden operar para sostener al virus entre periodos de transmisión (que a menudo se denomina **invernar**): (1) viremia sostenida en vertebrados inferiores tales como mamíferos pequeños, aves y serpientes a partir de los cuales pueden infectarse nuevos artrópodos maduros al alimentarse de su sangre; (2) hibernación de artrópodos infectados adultos que sobreviven de una estación a la siguiente, y (3) transmisión transovárica, donde el artrópodo hembra infectado puede transmitir el virus a su progenie.

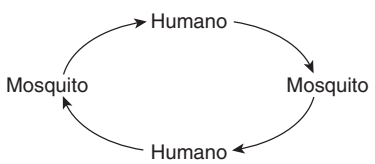
La supervivencia entre estaciones cuenta con una diversidad de mecanismos

Los tres ciclos básicos específicos para la transmisión de los arbovirus son: urbano, selvático y sostenido por artrópodos.

Urbano

Como lo sugiere el término, el ciclo urbano se ve favorecido por la presencia de números relativamente grandes de humanos que viven en proximidad cercana con la especie de artrópodo (en general, mosquito) capaz de transmitir el virus. El ciclo es:

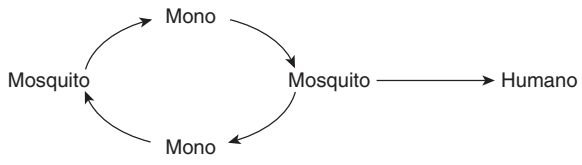
Existen ciclos urbanos del dengue y de la fiebre amarilla



Ejemplos del ciclo urbano incluyen el dengue urbano, la fiebre amarilla urbana y brotes ocasionales urbanos de encefalitis de San Luis.

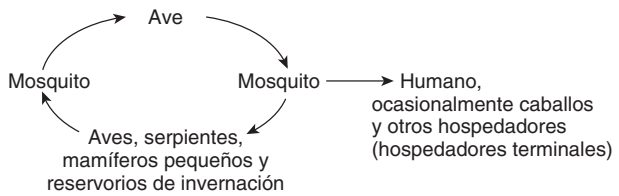
Selvático

En el ciclo selvático es posible que esté implicado un solo reservorio vertebrado no humano.



En esta situación, el humano, que se convierte en hospedador incidental a través de su intrusión accidental en un ciclo de transmisión zoonótica, no tiene importancia alguna en el mantenimiento del ciclo de infección. Un ejemplo de este tipo de ciclo es la fiebre amarilla selvática.

En otros ciclos es posible que estén involucrados múltiples reservorios vertebrados:



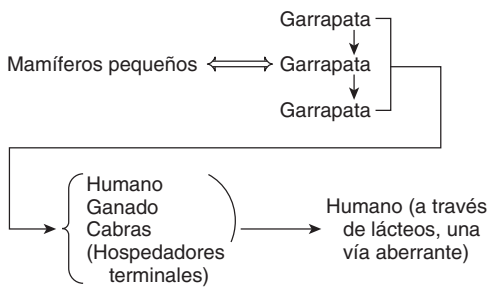
Ejemplos incluyen la encefalitis equina del Oeste, la encefalitis equina del Este y los virus California. En algunas situaciones, como en el caso de la encefalitis de San Luis y la fiebre amarilla, los ciclos urbano y selvático pueden operar de manera concurrente.

Se presentan ciclos selváticos en muchos virus

Los humanos son hospedadores incidentales

Sostenido por artrópodos

Los artrópodos, en especial las garrapatas, pueden conservar el reservorio mediante la transmisión transovárica del virus a su progenie, amplificando el ciclo a través de la transmisión de y hacia mamíferos pequeños:



En Rusia, la encefalitis transportada por garrapatas se transmite por medio del ciclo sostenido por artrópodos. En climas templados como el de EUA, los arbovirus son una causa importante de enfermedades durante los meses de verano y los primeros meses de otoño, las temporadas de máxima actividad de los vectores artrópodos (generalmente, mosquitos y garrapatas). Cuando las condiciones climáticas y las circunstancias ecológicas (p. ej., pantanos y estanques) son óptimas para la reproducción de los artrópodos y la eclosión de sus huevecillos, puede iniciarse la amplificación de los arbovirus.

Ciclo sostenido por artrópodos mediante la transmisión transovárica de las garrapatas

El estado del tiempo, los pantanos y estanques alteran las condiciones

Un ejemplo de amplificación se puede observar en la encefalitis equina del Oeste. Cuando los vectores mosquitos son abundantes, aumenta el nivel de transmisión entre los hospedadores reservorios básicos (aves y mamíferos pequeños) y los mosquitos se dirigen a otras especies susceptibles como las aves de corral. Estos hospedadores experimentan una viremia asintomática de rápida evolución que permite que aún más artrópodos se infecten mediante su picadura. En este momento, se vuelve probable la transmisión a hospedadores terminales como humanos o caballos y el subsiguiente desarrollo de la enfermedad clínica. Este suceso depende de la accesibilidad del hospedador al mosquito infectado y de las preferencias alimentarias del mosquito que, por razones desconocidas, varían de una estación a otra.

El aumento en el número de mosquitos crea el riesgo de infección terminal humana

PATOGÉNESIS

Existen tres manifestaciones principales de las enfermedades por arbovirus en humanos que se asocian con los diferentes tropismos de los diversos virus hacia los órganos humanos, aunque es posible que se presenten superposiciones. En algunos, el sistema nervioso central (SNC) es el principal afectado, llevando a meningitis aséptica o a meningoencefalitis. Un segundo síndrome implica a muchos sistemas de órganos principales, con daño particular al hígado, como en el caso de la fiebre amarilla. El tercer síndrome se manifiesta a través de fiebres hemorrágicas, en las que el daño es de particular gravedad a los pequeños vasos sanguíneos, con petequias cutáneas y hemorragias intestinales y de otros tipos.

La afectación al SNC y a vísceras, así como las fiebres hemorrágicas, son los síndromes principales

La infección humana, ocasionada por la picadura de un artrópodo infectado, se sigue de viremia que, en apariencia, se amplifica por la extensa replicación viral en el sistema reticuloendotelial y en el endotelio vascular. Después de su replicación, el virus se asienta en varios órganos blanco, dependiendo de su tropismo, y se produce la enfermedad. Los virus producen necrosis celular con inflamación resultante, lo que conduce a la presencia de fiebre en casi todas las infecciones. Si el tropismo viral principal se dirige hacia el SNC, los virus que llegan al mismo cruzan la barrera hematoencefálica o por medio de vías neurales pueden ocasionar una inflamación meníngea (meningitis aséptica) o una disfunción neuronal (encefalitis). La patología del SNC consiste en infiltrados celulares mononucleares meníngeos y perivasculares, degeneración neuronal con neuronofagia y destrucción ocasional de las estructuras de apoyo de las neuronas.

Después de la picadura, la viremia y los tropismos hísticos del virus definen la enfermedad

En el SNC, la meningitis aséptica y la encefalitis suceden al daño celular

En algunas infecciones, en especial en la fiebre amarilla, el hígado es el órgano meta principal. Los hallazgos patológicos incluyen la necrosis hialina de hepatocitos, lo que produce masas eosinofílicas citoplásmicas conocidas como **cuerpos de Councilman**. También se pueden observar cambios degenerativos de los túbulos renales y del miocardio, así como hemorragias microscópicas en todo el cerebro. Las hemorragias son una característica principal de la fiebre amarilla, principalmente a causa de la carencia de factores de coagulación producidos por el hígado, provocada por necrosis hepática.

A menudo, el hígado es la meta y se presenta necrosis de los hepatocitos

Las fiebres hemorrágicas distintas a aquellas que se relacionan con la destrucción hepática primaria tienen una patogénesis un tanto diferente que se ha estudiado de manera más extensa en el caso de las infecciones por dengue. En la fiebre del dengue sin complicaciones, que se asocia con una erupción cutánea y síntomas catarrales, hay cambios en los pequeños vasos sanguíneos dérmicos. Estas alteraciones incluyen inflamación de las células endoteliales y edema perivascular con infiltración de células mononucleares. Una infección más extrema, como en el caso de la fiebre del dengue hemorrágico, que a menudo se complica por la presencia de choque, se caracteriza por edema perivascular y efusiones generalizadas a cavidades serosas tales como la pleura, además de la presencia de hemorragias. El bazo y los ganglios linfáticos muestran hiperplasia de los elementos celulares linfoides y plasmáticos y se presenta necrosis hepática focal. La fisiopatología parece relacionarse con un aumento de permeabilidad vascular y coagulación intravascular diseminada, que se complica aún más por la disfunción del hígado y de la médula ósea (p. ej., disminución en la producción de plaquetas y en la producción de factores de coagulación dependientes del hígado). Es posible que las principales anormalidades vasculares se vean provocadas por complejos virus-anticuerpos circulantes (complejos inmunes), que median la activación del complemento y la liberación subsiguiente de aminas vasoactivas. Aún no queda clara la razón precisa para este fenómeno; existe la posibilidad de que se relacione con la virulencia intrínseca de las cepas virales implicadas y con factores de susceptibilidad del hospedador.

El dengue hemorrágico implica daños perivasculares y endoteliales

Puede desarrollarse choque

Se observa hiperplasia linfoide

Los complejos virus-anticuerpos pueden disparar la activación del complemento

Existen dos hipótesis que se basan en la existencia de cuatro serotipos distintos, pero antigénicamente relacionados, del virus del dengue, cualquiera de los cuales puede generar anticuerpos específicos de grupo con reacción cruzada que no necesariamente ofrecen protección en contra de otros serotipos. Una posibilidad es que el anticuerpo grupo-específico preexistente, a concentraciones críticas, funja como anticuerpo "potenciador" más que como anticuerpo neutralizante. En presencia del anticuerpo potenciador, los complejos virus-anticuerpo se absorben y engullen de manera más eficiente por monocitos y macrófagos. La replicación subsiguiente conduce a una propagación extensa en el hospedador. De manera alternativa, o en concierto con lo anterior, la activación de linfocitos T previamente sensibilizados por el antígeno viral presente en las superficies de los macrófagos puede ocasionar la liberación de citocinas, que median el desarrollo del choque y de la hemorragia. ::: citocinas, pág. 23

Los anticuerpos de reacción cruzada pueden potenciar la infección

INMUNIDAD

Las respuestas humorales habituales (inhibición de la hemaglutinación, IgM, neutralización), que se relacionan con el inicio de la enfermedad, se ilustran en la **figura 16-7**. El aumento en la concentración de anticuerpos por lo general se correlaciona con la recuperación de la infección. Los anticuerpos neutralizantes, que son los más específicos para el serotipo, por lo general persisten durante muchos años después de la infección. La presencia de anticuerpos IgM específicos indica que es probable que la infección primaria haya ocurrido en los dos meses anteriores. La inmunidad celular y la inmunidad humoral a la reinfección son serotipo-específicas y parecen ser permanentes.

Los anticuerpos neutralizantes son protectores y permanecen por años

La inmunidad es serotipo-específica

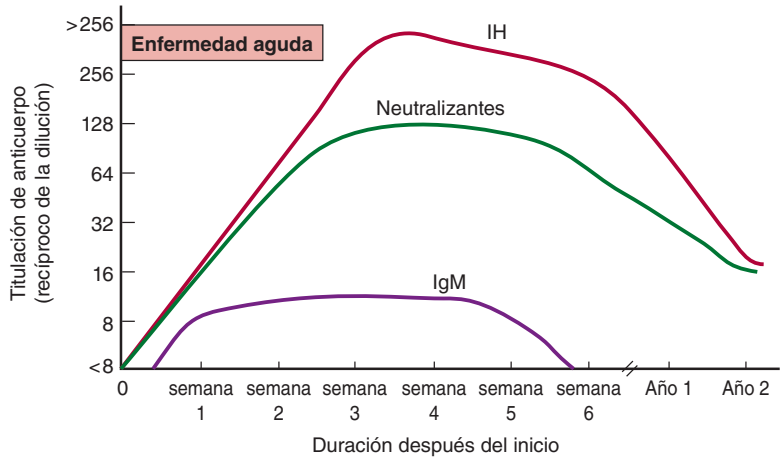


FIGURA 16-7. Patrones típicos de respuesta de anticuerpos después de la infección por arbovirus. Estos patrones empiezan a aparecer cerca de tres días después del inicio y desaparecen después de alrededor de seis semanas. IH, anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación; IgM, anticuerpos de inmunoglobulina M.

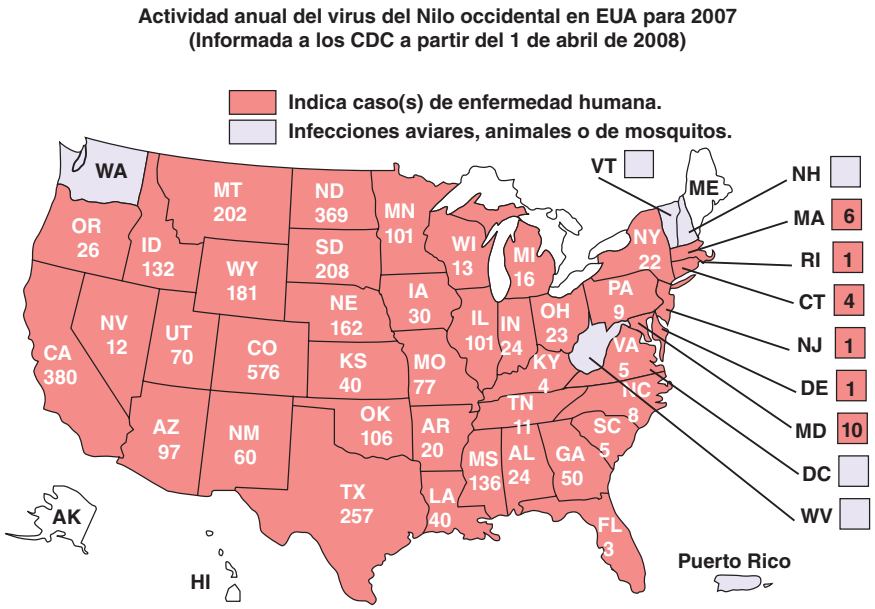


FIGURA 16-8. Actividad del virus del Nilo occidental en EUA. (Reportada por los Centers for Disease Control and Prevention.)

ARBOVIRUS ESPECÍFICOS

Encefalitis equina del Oeste

El agente que ocasiona la encefalitis equina del Oeste es predominante en el valle central de California, en el oriente de Washington (valle Yakima), en Colorado y en Texas. También ha sido responsable de brotes en estados del Oeste Medio de EUA (Minnesota, Wisconsin, Illinois, Missouri y Kansas), e incluso ha llegado hasta el Este a Nueva Jersey. Los caballos y los humanos representan hospedadores terminales; ambos son susceptibles a la infección y la enfermedad, que suele manifestarse como encefalitis. Aunque es común la infección humana en áreas endémicas, en términos generales, sólo una de cada 1 000 infecciones provoca la enfermedad clínica. No obstante, en niños pequeños, una de cada 25 infecciones puede provocar una patología grave; por ende, las tasas de ataque son mucho mayores en niños pequeños que en otros grupos. El espectro patológico puede variar de enfermedades febriles inespecíficas a meningitis aséptica o a encefalitis generalizada extrema. Se estima que las tasas de mortalidad son de 5% en casos de encefalitis. Es una enfermedad muy grave en lactantes menores al año de edad; hasta 60% de los sobrevivientes sufren daños neurológicos permanentes.

Enfermedades humanas y equinas

La encefalitis es más probable en niños pequeños

Encefalitis equina del Este

El virus de la encefalitis equina del Este se limita principalmente a los estados del litoral Atlántico desde Nueva Inglaterra y desciende por las costas de América del Norte, Central y del Sur. El mosquito vector (principalmente *Culiseta melanura*) por lo general limita su alimentación a caballos y aves, aunque se han presentado brotes ocasionales entre humanos. El virus puede ocasionar una grave encefalitis en los caballos, así como en aves silvestres. La tasa de mortalidad de la encefalitis equina del Este entre humanos se estima en 50% para individuos de todas las edades, y la incidencia de secuelas graves entre supervivientes es elevada.

Desde Nueva Inglaterra a Sudamérica

El vector se alimenta de caballos y aves

Encefalitis de San Luis

El virus de San Luis una importante causa de encefalitis por arbovirus en EUA. Su distribución geográfica y principal vector mosquito (*Culex tarsalis*) son similares a los de la encefalitis equina del Oeste, pero la encefalitis de San Luis ha sido mucho más predominante en los estados del Este como Texas, Mississippi y Florida. Infecta a los caballos, pero no provoca enfermedad en los mismos. El espectro patológico en humanos es similar al de la encefalitis equina del Oeste, pero la principal morbilidad y mortalidad, así como las mayores tasas de ataque, se encuentran entre personas adultas mayores de los 40 años de edad. En general, la enfermedad no afecta a lactantes y niños pequeños.

La distribución y la enfermedad son similares a las de la encefalitis equina del Oeste

Se observan más casos de enfermedad entre adultos

Fiebre del Nilo occidental

El verano de 1999 fue la primera vez en que apareció la infección por virus del Nilo occidental en humanos en el hemisferio Oeste al presentarse casos de la misma en el Noreste de EUA. Un brote subsiguiente volvió a ocurrir en el año 2000. En conjunto, ambos brotes provocaron 78 hospitalizaciones y nueve muertes, sobre todo entre ancianos. Se observó una actividad más amplia en 2001 (66 casos humanos) y más adelante, en 2002, se dio un aumento impactante en la propagación del virus a lo largo de EUA, con actividad en 46 estados y en cuatro provincias de Canadá. En la actualidad, el virus se ha detectado en todos los estados de EUA continental (**figura 16-8**). Al momento presente, es el arbovirus más generalizado en Norteamérica. Antes de 1999, los brotes de infección por el virus del Nilo occidental se limitaban principalmente el este de África, al Medio Oriente, al este de Europa, Asia occidental y Australia.

Primera aparición en EUA en 1999

Arbovirus de mayor importancia en Norteamérica

En términos antigénicos, el virus del Nilo occidental se relaciona con la encefalitis de San Luis y con la encefalitis japonesa. La transmisión se lleva a cabo de mosquitos infectados a aves, humanos y caballos, y las infecciones en cualquiera de estos hospedadores pueden conducir a enfermedades clínicas que llevan a la muerte. También es posible la transmisión entre humanos a través de transfusiones de sangre, leche materna o trasplantes de órganos. Los cuervos se ven particularmente afectados; el virus se ha detectado en cuervos muertos incluso tan al sur como en Florida y, de manera más reciente, en los estados del Medio Oeste de EUA. A menudo, la enfermedad clínica en EUA ha incluido debilidad muscular y parálisis flácida, lo que sugiere una polineuropatía axonal en adición a la encefalitis. La parálisis puede ser asimétrica y permanente.

A menudo los cuervos muertos anuncian la propagación del virus en la naturaleza

Pueden presentarse debilidad muscular y parálisis flácida

Virus de California

Aunque el virus de California se aisló en dicho estado por vez primera, su principal distribución dentro de EUA ha sido en el Medio Oeste; los brotes ocasionados por el subtipo La Crosse son particularmente predominantes en Wisconsin, Ohio, Minnesota, Indiana y Virginia del Oeste. En Wisconsin y Minnesota, el virus California se considera una causa importante de encefalitis. Sin embargo, estudios en otras partes de Norteamérica y a lo largo del mundo indican que el virus California o agentes cercanamente relacionados se encuentran casi en todas partes. El vector mosquito principal (*Aedes triseriatus*) comúnmente se encuentra en ambientes suburbanos o rurales. El hospedador reservorio es la ardilla listada; la transmisión transovárica de los mosquitos a sus larvas también conserva al virus en la naturaleza. A diferencia de los virus de las encefalitis equina del Este, equina del Oeste y de San Luis, las tasas de ataque más elevadas del virus California se observan en individuos entre los 5 y 18 años de edad. La infección suele caracterizarse por el inicio abrupto de encefalitis, a menudo con presencia de convulsiones.

El virus y el vector son comunes en áreas suburbanas y rurales

La ardilla listada es el hospedador reservorio

Tasas de ataque máximas en individuos entre los 5 y 18 años de edad

Fiebre amarilla

En términos geográficos, la fiebre amarilla se encuentra distribuida a lo largo del Caribe y América Central, el valle del Amazonas en Sudamérica y una amplia zona central en África desde la costa del Atlántico hasta el Sudán y Etiopía. Sigue siendo una amenaza potencial para el Sureste de EUA a causa de un vector urbano (*Aedes aegypti*) que se encuentra en el área. La enfermedad clínica se caracteriza por el inicio repentino de fiebre, escalofríos, cefalea y hemorragias. Puede progresar a vómitos extremos (en ocasiones con hemorragias gástricas), bradicardia, ictericia y choque. Si el paciente se recupera de la fase aguda, no hay secuelas a largo plazo.

Generalizada en áreas tropicales

El vector persiste en EUA

Dengue

Existen cuatro serotipos emparentados de dengue, cualquiera de los cuales puede existir de manera concurrente en un área endémica dada. Estos agentes se encuentran dispersos a lo largo del mundo, en particular en Medio Oriente, África, Lejano Oriente e islas Caribe y, en el pasado, han invadido EUA. El vector (*A. aegypti*) es el mismo que el vector doméstico de la fiebre amarilla. El ciclo de transmisión conocido es humano-mosquito-humano, aunque es posible que también exista un ciclo selvático que incluya a monos.

Mismo vector que la fiebre amarilla

La enfermedad clínica característica normalmente ocasiona fiebre, una erupción eritematosa y dolor extremo en espalda, cabeza, músculos y articulaciones. En especial en el Lejano Oriente (Filipinas, Tailandia e India) el dengue ha asumido una forma extrema que se caracteriza por choque, efusión pleural y hemorragia, y con frecuencia conduce a la muerte.

Dolor extremo en espalda, músculos y articulaciones

Encefalitis japonesa B

La especie de *Flavivirus* que ocasiona la encefalitis japonesa B predomina en la costa oriental de Asia, en sus islas costeras (Japón, Taiwán e Indonesia) y en India. Su ciclo de transmisión se asemeja al de los virus de la encefalitis de San Luis y de la encefalitis equina del Oeste. Una elevada proporción de las infecciones humanas son subclínicas, en especial en niños; en casos en que sí se desarrolla la encefalitis, es extrema y con frecuencia fatal.

Transmisión similar a las encefalitis de San Luis y equina del Oeste

Fiebre de Chikungunya

Chikungunya (término nativo que significa "aquello que se dobla") es un alfavirus transmitido por mosquitos, sobre todo en áreas urbanas de Asia, África y, de manera más reciente, en áreas limitadas del sur de Europa. Es posible que el virus se conserve dentro de un reservorio primate subhumano selvático. La enfermedad se caracteriza por el inicio repentino de fiebre acompañado de mialgia y poliartritis que producen dolores insoportables; por lo general, los síntomas duran una semana, pero las quejas musculoesqueléticas de manera ocasional persisten durante semanas o meses. Por lo común, la enfermedad no es mortal. Se han diagnosticado casos importados en EUA, pero no existe evidencia de que el virus se haya establecido en Norteamérica.

Problema importante en Asia y África

Riesgo para los turistas que viajan en áreas endémicas

Virus de Powassan

El virus de Powassan es la única especie de *Flavivirus* transportada por garrapata de Norteamérica. Se aisló por primera vez en Ontario a partir de un caso fatal de encefalitis humana y se ha encontrado en garrapatas infectadas en Ontario, Columbia Británica y Colorado. Aún no se ha establecido su importancia para los humanos; sólo se han descrito unos cuantos casos de encefalitis donde se haya probado la responsabilidad de este agente. Sin embargo, la evidencia serológica sugiere que el virus es prevalente en muchas áreas de Norteamérica.

Transportado por garrapatas pero de importancia incierta para el humano

Fiebre por garrapatas de Colorado

La especie *Orbivirus* transportada por garrapatas que ocasiona la fiebre por garrapatas de Colorado se ha encontrado a lo largo del

oeste de EUA, incluyendo Washington, Oregon, Colorado e Idaho, además de Long Island. Con frecuencia se encuentra en *Dermacentor andersoni*, que también son el vector de *Rickettsia ricketsii*. La enfermedad típica, que se presenta de 3 a 6 días después de la picadura de la garrapata, se caracteriza por un inicio repentino con cefalea, dolores musculares, fiebres y encefalitis ocasional. La leucopenia es una característica consistente de este padecimiento. Se estima que no sucede más de una enfermedad clínica por cada 100 infecciones por este agente.

Transportada por garrapatas a lo largo del oeste de EUA
La mayoría de las infecciones son asintomáticas

Aspectos clínicos

DIAGNÓSTICO

Los arbovirus pueden aislarse a partir de diversos sistemas de cultivo incluyendo inoculaciones intracerebrales de ratones neonatos, lo que a menudo provoca encefalitis y muerte. Los virus pueden encontrarse en sangre (viremia) desde unos cuantos días antes del inicio de los síntomas y a lo largo de los dos primeros días de la enfermedad. Los intentos por aislar al virus a partir de la sangre normalmente resultan de utilidad sólo cuando existe una viremia prolongada, como en el dengue, la fiebre por garrapatas de Colorado y en algunas de las fiebres hemorrágicas. El virus no se encuentra en heces y rara vez se halla en la garganta; también es inusual recuperarlo a partir de líquido cefalorraquídeo (LCR). El virus puede detectarse en el LCR o tejidos afectados por medio de la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa y ocasionalmente por cultivo durante la fase aguda del padecimiento. Por lo general, el diagnóstico específico se logra sólo mediante técnicas serológicas que utilizan suero agudo o convaleciente. Se han utilizado varios análisis, incluyendo inhibición de la hemaglutinación, métodos de neutralización viral e inmunoensayos enzimáticos. En ocasiones, se puede llegar a un diagnóstico presunto temprano mediante la detección de anticuerpos IgM-específicos que a menudo aparecen a los pocos días del inicio (excepto en la fiebre por garrapatas de Colorado, donde se puede demorar de 1 a 2 semanas) y que pueden persistir de 1 a 2 meses.

La sangre es la mejor fuente pero debe ser al inicio de la enfermedad
Se utilizan múltiples métodos serológicos

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En términos generales, no existe un tratamiento específico para las infecciones arbovirales más allá de los cuidados de apoyo; en ocasiones, se ha utilizado ribavirina, pero no se ha informado de estudios controlados que sustenten o refuten su eficacia. Primordialmente, la prevención se limita a la evitación del contacto con los artrópodos infectados, tarea que puede resultar en extremo difícil aun con el uso de detección adecuada y repelente de insectos. En ciertos entornos, el control de vectores se puede lograr mediante la eliminación de sitios de reproducción de los artrópodos (estanques encharcados y similares) y, en forma ocasional, por medio de intentos por erradicar los artrópodos con el uso cuidadoso de insecticidas. Tales medidas han sido muy eficaces en el control de la fiebre amarilla urbana, donde se han llevado a cabo la eliminación de sitios de reproducción urbanos y medidas de otros tipos para erradicar la especie principal de vector mosquito (*A. aegypti*). Aquellos virus que se conservan en ciclos selváticos complejos son infinitamente más difíciles de controlar sin caer en el riesgo de importantes alteraciones ambientales y gastos inestimables.

El tratamiento es únicamente de apoyo
La prevención primaria es la protección de picaduras y el control del vector

Existen vacunas disponibles para la inmunización de caballos en contra de las infecciones por virus de las encefalitis equinas del Oeste, del Este y venezolana, y éstas se han utilizado en algunos miembros del personal de laboratorio que trabajan con los virus. Otra vacuna contra arbovirus de uso general para humanos es una vacuna de virus vivos atenuados de fiebre amarilla (cepa 17-D), que se utiliza para proteger a las poblaciones rurales que están expuestas al ciclo selvático y a viajeros internacionales que se dirigen a áreas endémicas. De hecho, muchos países tropicales de África, Asia y Sudamérica requieren que se presente prueba de vacunación contra la fiebre amarilla antes de permitir el ingreso a los viajeros. También existe una vacuna en contra de la encefalitis humana transportada por garrapatas que es endémica en áreas del oeste de Europa; se utilizan ampliamente vacunas de virus vivos atenuados e inactivados contra la encefalitis japonesa B en áreas endémicas del este de Asia y en países adyacentes del Pacífico Sur.

Hay vacunas disponibles contra la fiebre amarilla y las encefalitis transportadas por garrapatas y japonesa B

OTROS VIRUS RNA DE ORIGEN ZOONÓTICO

ARENAVIRUS

Una característica común de los arenavirus es su reservorio zoonótico, en especial roedores pequeños, en los que pueden conservarse por largos periodos. La infección primaria (transmisión horizontal) en roedores maduros con frecuencia conduce a enfermedad y muerte, mientras que la infección intrauterina o perinatal (transmisión vertical) normalmente conduce a viremia crónica vitalicia con eliminación persistente del virus en heces, orina y secreciones respiratorias. Aunque los roedores con infección crónica tienen una tolerancia parcial al virus (es decir, la infección es persistente sin ocasionar enfermedad), producen anticuerpos y puede encontrarse evidencia de efectos dañinos en hospedadores mayores, normalmente en la forma de glomerulonefritis inmunitaria compleja. Los virus se perpetúan mediante la transmisión vertical de las madres infectadas a su progenie. Cuando hay contacto ambiental cercano, el contagio del reservorio roedor a los humanos (y, en ocasiones, a primates subhumanos) puede producirse vía aerosol; a través de exposición a orina, heces o tejidos infecciosos; o de manera directa por mordedura de roedores. Esto contrasta con la propagación de los arbovirus por artrópodos. ::: infección persistente, pág. 117

Se conserva en reservorios roedores pequeños
Transmisión vertical en roedores
Se propaga a humanos en aerosoles y por contacto cercano

Arenavirus asociados con fiebres hemorrágicas

Los agentes arenavirus que producen fiebres hemorrágicas se transmiten de los roedores infectados a los humanos del modo ya descri-

to, aunque el contagio de persona a persona por contacto con secreciones y líquidos corporales también sucede con facilidad. Los virus de este grupo incluyen a los agentes sudamericanos que producen fiebres hemorrágicas (virus Junín, ocasionador de la fiebre hemorrágica argentina, y virus Machupo, causante de la fiebre hemorrágica boliviana) y el virus de Lassa, que ocasiona la **fiebre de Lassa** en el Oeste africano.

El contagio de persona a persona se produce por el contacto con líquidos corporales

Los arenavirus tienen características patogénicas y patológicas similares a las descritas para los arbovirus que provocan fiebres hemorrágicas; sin embargo, no se ha logrado comprender el mecanismo implicado en las anormalidades de la coagulación. Todos se caracterizan por fiebre, normalmente acompañada de manifestaciones hemorrágicas, choque, alteraciones neurológicas y bradicardia. También es frecuente que la fiebre de Lassa ocasione hepatitis, miocarditis, faringitis exudativa y sordera aguda. Es posible que esta última deficiencia persista aún después de la recuperación. La tasa de mortalidad se estima entre 10 y 50% para la fiebre de Lassa y de 5 a 30% para los demás virus. Todos se consideran de alta peligrosidad en términos de su infectividad. Se ha dado la importación de casos a áreas no endémicas con un riesgo significativo de contagio al personal médico y de laboratorio.

Todos ocasionan fiebre, choque y hemorragias
También se presentan hepatitis y miocarditis en la fiebre de Lassa
Alta mortalidad y riesgo de transmisión adicional

El diagnóstico de infección por arenavirus se sugiere principalmente por el reciente historial de viajes del paciente y por el síndrome clínico. Aun cuando se pueden llevar a cabo el aislamiento del virus y un diagnóstico serológico, estos procedimientos no deben intentarse en un laboratorio diagnóstico hospitalario. Cualquier paciente de quien se sospecha que pudiese tener una infección de este tipo debe aislarse de inmediato y el caso debe notificarse a las autoridades de salud pública. Debido al alto riesgo de contagio de la infección a partir de líquidos y excreciones corporales, es mejor posponer incluso los estudios de laboratorio de rutina hasta que se pueda determinar el diagnóstico y la disposición adecuada de las muestras. La viremia puede persistir hasta un mes y la excreción del virus por orina puede continuar hasta dos meses después del inicio de la enfermedad. El tratamiento es sobre todo de apoyo; sin embargo, se ha demostrado que la ribavirina intravenosa puede ser de utilidad en el caso de la fiebre de Lassa si se inicia en los seis días inmediatos al inicio de la enfermedad.

Sugeridos por hallazgos clínicos e historial de viajes
Diagnóstico sólo en centros de referencia
La viremia puede ser prolongada

Virus de la coriomeningitis linfocítica

La infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica es particularmente común en hámsters y ratones. En EUA, la mayoría de los casos de enfermedad en humanos se ha rastreado a colonias de crianza de ratones para centros de investigación o tiendas de animales y a hámsters mascotas en el hogar. Por lo general, la enfermedad consiste en fiebre, cefalea y mialgia, aunque ocasionalmente se presentan meningitis o meningoencefalitis. Estas infecciones del SNC pueden persistir hasta tres meses. También hay cierta evidencia de que puede darse la infección transplacentaria en humanos, lo que ocasiona muerte, hidrocefalia o coriorretinitis en el feto. No se ha documentado caso alguno de transmisión humano a humano.

Infección transplacentaria en humanos

El diagnóstico de coriomeningitis linfocítica se sugiere por antecedentes de contacto con roedores. El virus puede aislarse en las etapas tempranas de la enfermedad mediante cultivos celulares o inoculación intracerebral de sangre o LCR en ratones apenas destetados o en conejillos de Indias jóvenes. Por lo normal, el análisis serológico de suero agudo o convaleciente se lleva a cabo mediante inmunofluorescencia indirecta.

Hámsters y ratones en tiendas de mascotas
La meningitis puede persistir por meses

FILOVIRUS: VIRUS DE ÉBOLA Y DE MARBURGO

La asociación entre el virus de Marburgo y una enfermedad no se volvió evidente sino hasta 1967, cuando se presentaron 26 casos de fiebre hemorrágica entre personas de Alemania y Yugoslavia que habían estado manejando un grupo de monos africanos importados del centro de Uganda. Más tarde, el agente se identificó como el virus de Marburgo y, en apariencia, se había transmitido de los monos infectados. En 1975, el virus se asoció con una enfermedad similar en tres viajeros en Sudáfrica y en 1980, en Kenia.

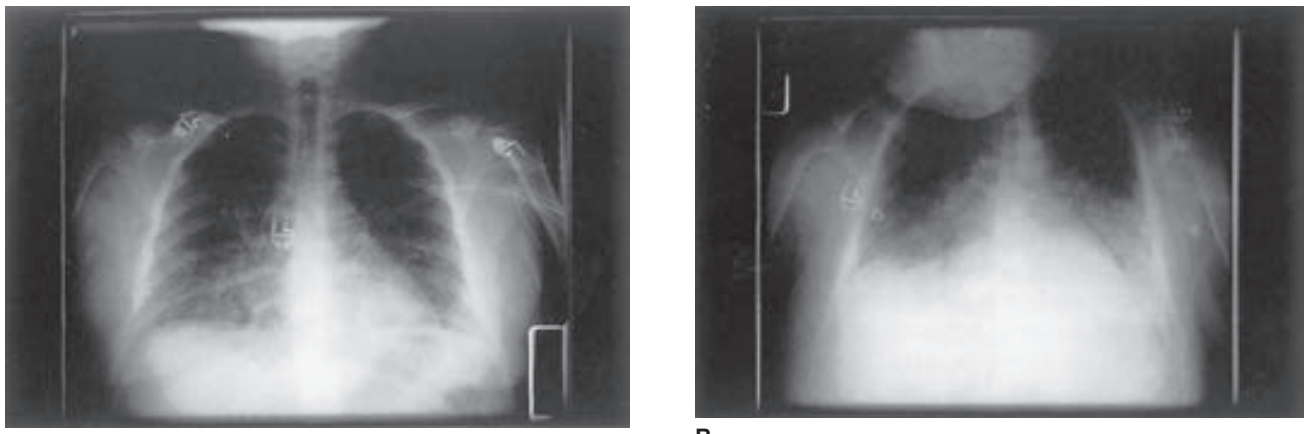
Casos iniciales transmitidos por monos

En 1976 se presentaron botes extremos de fiebre hemorrágica en el norte de Zaire y el sur de Sudán con tasas de mortalidad de 50 a 90%. Las enfermedades eran similares a las descritas para el virus de Marburgo, pero más adelante se mostró que habían sido el resultado de un agente antigénicamente distinto conocido como el virus de Ébola, nombrado por un río de Zaire. De manera más reciente, se aisló otro filovirus serológicamente emparentado con el virus de Ébola a partir de monos durante una epizootia de fiebre hemorrágica símica en un centro de cuarentena estadounidense. Se determinó que el reservorio eran monos importados de Filipinas.

Los virus difieren en sentido antigénico

Aún no han quedado del todo claras las razones por las que estos virus ocasionan enfermedades hemorrágicas tan fulminantes y letales con choque entre los humanos. Existe evidencia del que el virus de Marburgo se replica en las células endoteliales vasculares con necrosis subsiguiente. Otros investigadores también han mostrado que el virus de Ébola posiblemente ejerce su efecto por medio de una glucoproteína que se sintetiza ya sea en forma secretada o transmembránica. La glucoproteína secretada interactúa con los neutrófilos para inhibir la activación temprana de la respuesta inflamatoria, mientras que la glucoproteína transmembránica se une con las células endoteliales. El virus de Ébola produce enfermedad en los humanos y en los primates subhumanos; el inicio se presenta entre los 4 y 6 días después de la inoculación. Se piensa que el reservorio, aunque incierto, se encuentra en mamíferos pequeños, posiblemente roedores. Las encuestas serológicas con humanos que residen en áreas donde se han presentado brotes sugieren la posibilidad de que la infección humana sea relativamente común; hasta 7% del grupo de encuesta tenía anticuerpos, lo que indicaba una infección pasada. En las infecciones sintomáticas, la tasa de mortalidad tanto para el virus de Marburgo como para el virus de Ébola es en extremo elevada (30 a 80%).

El reservorio puede encontrarse en mamíferos pequeños
La mortalidad es elevada en las infecciones sintomáticas



A B

FIGURA 16-9. A y **B.** Radiografías seriadas obtenidas a lo largo de 48 horas de un paciente con síndrome pulmonar por hantavirus. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.) *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford CT: Appleton & Lange; 1997.)

Al igual que en el caso de las fiebres hemorrágicas asociadas con arenavirus, el diagnóstico de infección a causa de estos agentes se sugiere por un síndrome similar y por el historial de viajes recientes. En las infecciones por virus de Ébola, se presenta la transmisión de persona a persona en forma semejante a la descrita para la fiebre de Lassa y posiblemente sucede lo mismo con el virus de Marburgo. El diagnóstico se puede confirmar en un centro de referencia mediante el aislamiento del virus, así como por métodos serológicos que empleen inmunofluorescencia indirecta o IEE. Sin embargo, como en el caso de las fiebres hemorrágicas asociadas con arenavirus, es imprescindible ejercer el máximo cuidado en cuanto a precauciones de aislamiento y la puntual notificación a las autoridades de salud pública en casos sospechosos antes de que se intente llevar a cabo un diagnóstico. No hay terapia específica para las infecciones.

Diagnóstico y precauciones similares a las de fiebres hemorrágicas por arenavirus

HANTAVIRUS

Fiebre hemorrágica por hantavirus

La fiebre hemorrágica coreana (KHF) es endémica de Corea y las áreas circundantes en el Lejano Oriente. Es una causa importante de fiebre hemorrágica que a menudo se complica por diversos grados de insuficiencia renal aguda. En la década de 1950-1959, miles de miembros de las fuerzas armadas desarrollaron la enfermedad durante la Guerra de Corea. El primer informe de aislamiento del KHF fue en 1978, cuando se detectó el antígeno en el tejido pulmonar de roedores silvestres (especie *Apodemus*) por medio de inmunofluorescencia indirecta con suero convaleciente de pacientes afectados. No había enfermedad evidente en los roedores, lo que sugiere un mecanismo de reservorio y modo de transmisión similares a los descritos para los arenavirus. Trabajos adicionales indicaron que el agente es un miembro de la familia Bunyaviridae y se le dio la designación de género de *Hantavirus*.

Ocasionó fiebre hemorrágica durante la Guerra de Corea
Detectado en los pulmones de roedores silvestres

Se ha acumulado evidencia que indica que otros agentes con cercanas semejanzas antigénicas al virus KHF son responsables de los síndromes hemorrágico-renales que se presentan a lo largo del norte de Eurasia, incluyendo Rusia, Europa Oriental, Finlandia y Escandinavia. Estos síndromes han recibido una variedad de nombres, incluyendo el de *nefropatía epidémica*. Métodos similares a los que se utilizan para diagnosticar el KHF han detectado el antígeno de la nefropatía epidémica en los pulmones de roedores pequeños (topillo rojo [*Clethrionomys glareolus*]) en Finlandia.

Otros virus similares al KHF a lo largo del norte de Eurasia

Otras infecciones por hantavirus

Durante algún tiempo se ha sabido que los roedores de EUA podrían estar infectados con un hantavirus, pero no se había reconocido ninguna enfermedad humana asociada. A principios de 1993, se presentó un brote de enfermedad respiratoria fulminante con altas tasas de mortalidad en el suroeste de EUA. Este síndrome (síndrome pulmonar por hantavirus o HPS) se ha relacionado con al menos tres hantavirus, de los cuales el virus Sin Nombre es el más común (**figura 16-9**). Las infecciones se asocian con un aumento en la población de ratones infectados dentro y alrededor de viviendas humanas. Desde 1993, la supervisión activa en EUA ha documentado más de 450 casos que se han presentado en los residentes de 32 estados, el mayor número de los cuales se ha adquirido en la región suroeste (**figura 16-10**). La tasa total de mortalidad ha sido de 35%. Se cree que el virus se transmite a los humanos con mayor frecuencia a través de la inhalación de las excreciones de ratones, por vía conjuntival o por contacto directo con lesiones cutáneas. No se ha observado el contagio de persona a persona. En apariencia, las medidas de salud pública para informar a los habitantes de las vías de transmisión y para reducir la población de roedores han controlado los brotes. El tratamiento ha implicado medidas agresivas de apoyo respiratorio. La ribavirina intravenosa parece haber sido de provecho en el caso de infecciones por hantavirus asiáticos; sin embargo, hasta el momento no hay datos en cuanto a su eficacia en contra de las cepas estadounidenses.

Hantavirus entre roedores en EUA
Brote del suroeste de EUA relacionado con el ratón ciervo (*Peromyscus maniculatus*)
Infección humana por inhalación de excreciones aerosolizadas
No hay transmisión de humano a humano

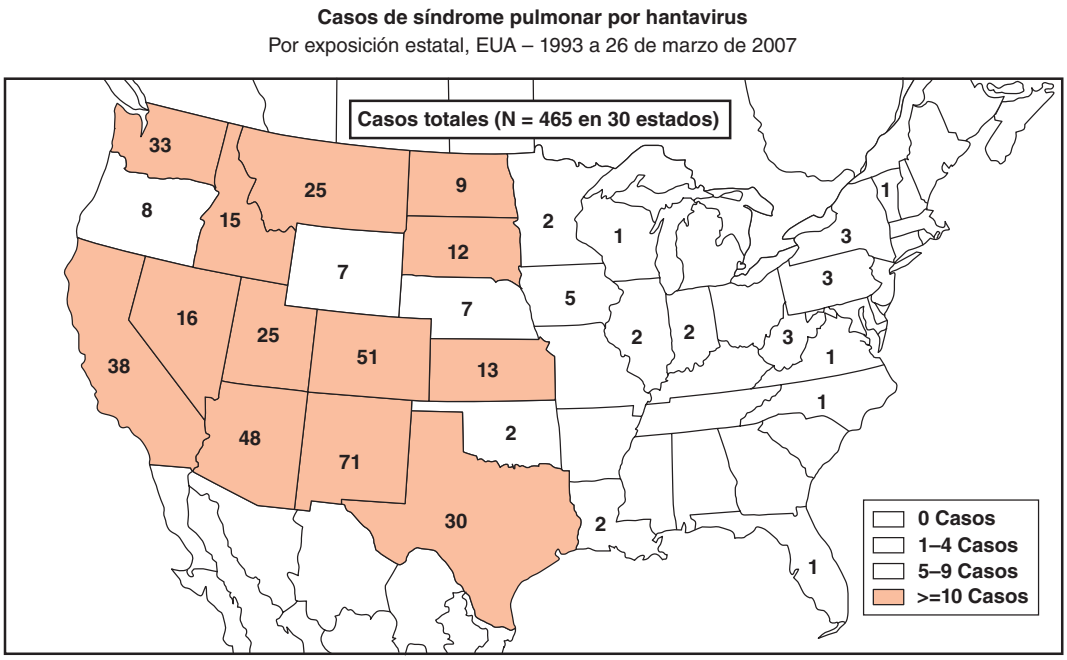


FIGURA 16-10. Casos de síndrome pulmonar por hantavirus en EUA. (Modificada de los *Centers for Disease Control and Prevention*.)

ORTOMIXOVIRUS

Los virus de influenza aviar y animal (cerdos y caballos) pueden infectar a los humanos. En los últimos 10 años se ha documentado que virus de la influenza aviar, incluyendo H5N1, H7N2, H7N3, H7N7 y H9N2, han provocado infecciones en humanos. Véase el capítulo 9 sobre la patogénesis del virus de la influenza aviar.

HENIPAVIRUS

El virus de Hendra se detectó en Australia a partir de dos pequeños brotes equinos que también afectaron a seres humanos. Los casos humanos se caracterizaron por neumonía y encefalitis; por otra parte, se han presentado brotes importantes por virus Nipah en India, Bangladesh, Malasia y Singapur, donde cerdos, perros y humanos se han visto afectados. Las enfermedades humanas fueron similares a las provocadas por el virus de Hendra, como también lo fueron los desenlaces (más de 50% de mortalidad para ambos). El reservorio para los henipavirus es la especie *Pteropus* de murciélagos frugívoros ("zorros voladores") y se propagan a humanos y animales vía aerosol.

Los henipavirus se propagan de los murciélagos por aerosol

VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULAR

El virus de la estomatitis vesicular, un rhabdovirus, ocasiona brotes de enfermedad en ganado, cerdos y caballos y puede transmitirse entre animales y artrópodos. La infección humana se adquiere a través del contacto con animales infectados, pero es inusual; consiste en una enfermedad febril de remisión espontánea y erupciones ocasionales tipo herpes en labios y mucosa bucal.

ESTUDIO DE CASO

UN CASO AGUDO DE CONFUSIÓN

En agosto, una mujer de 70 años de edad que vive en un área rural del Medio Oeste de EUA, desarrolló una enfermedad que progresó a lo largo de tres días y que incluyó fiebre moderada, cefalea, debilidad en las extremidades inferiores y letargo que progresó a una confusión extrema.

Al examinarla, no respondió a los estímulos verbales y ambas pupilas respondieron de manera torpe a la luz. No hubo otras anormalidades neurológicas aparentes. Vive con su marido en una granja vieja y con frecuencia han visto roedores alrededor del granero y la casa.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de las siguientes es la causa viral más probable?

A. Encefalitis equina del Oeste
B. Virus de la encefalitis de California (cepa La Crosse)
C. Virus de la fiebre por garrapatas del Colorado
D. Virus de la encefalitis del Nilo occidental
E. Virus de la coriomeningitis linfocítica

■ ¿Cuál de los siguientes virus se transmite principalmente por mosquitos?

A. Virus de Ébola
B. Hantavirus
C. Virus de la fiebre amarilla
D. Orbivirus
E. Henipavirus

■ ¿Cuál de las siguientes características es la *menos* útil para sugerir la causa posible de una enfermedad arboviral?

A. Pleocitosis de LCR
B. Edad del paciente
C. Estación en la que se presenta
D. Conocimiento de reservorios ambientales
E. Historial de viajes

RESPUESTAS

1(D), **2**(C), **3**(A)

CAPÍTULO 17

Rabia

Con toda certeza éste era un perro rabioso. Habían sacado a Joseph Meister de debajo de él cubierto con espuma y sangre.

—Louis Pasteur; descripción del niño de nueve años a quien inmunizó exitosamente contra la rabia en julio de 1885.

La rabia es una enfermedad viral aguda y fatal que ataca el sistema nervioso central (SNC). La palabra *rabia* se deriva del verbo latino "rabiar", que sugiere la apariencia del paciente rabioso. Puede afectar a todos los mamíferos y se transmite entre ellos por medio de secreciones infecciosas, con más frecuencia por una mordida. Fue reconocida por primera vez hace más de 3 000 años y ha sido la enfermedad infecciosa más temida. Se dice que Aristóteles reconoció que los perros rabiosos podían contagiar la enfermedad.

Virología

El virus de la rabia es un virus RNA con envoltura y con forma de bala, que mide 180 por 70 nm, perteneciente al género *Lyssavirus* de la familia Rhabdovirus (**figura 17-1**). La nucleocápside (N) helicoidal está formada por un genoma RNA negativo de una sola cadena y una RNA polimerasa dependiente de RNA contenidos en una matriz (M) proteica cubierta por una bicapa de lípidos que presenta muñones de glucoproteína (G). Las excrecencias de las puntas de glucoproteína, que provocan la presencia de anticuerpos neutralizantes e inhibidores de la hemaglutinación, cubren la superficie del virión. En el pasado se creía que un solo virus homogéneo desde el punto de vista antigénico era responsable de todos los tipos de rabia; no obstante, las diferencias en las características de las células cultivadas provenientes de aislados de distintas fuentes animales, algunas diferencias en la virulencia en animales de experimentación y las diferencias antigénicas en las glucoproteínas superficiales, han indicado heterogeneidad de las cepas entre los aislados del virus de rabia. Es posible que estos estudios ayuden a explicar algunas de las diferencias biológicas, al igual que los casos ocasionales de "falla de la vacuna". Otros patógenos en este grupo incluyen el virus de la estomatitis vesicular (véase el capítulo 16).

Es un virus RNA envuelto con forma de bala

Las puntas (muñones) de glucoproteínas de la envoltura provocan la presencia de anticuerpos neutralizantes y de hemaglutinación

Las cepas de diferentes fuentes son heterogéneas desde un punto de vista antigénico

El virus de la rabia se transmite por la mordida de un animal (en general un perro o animal salvaje rabioso), se multiplica inicialmente en el sitio de ingreso en las células musculares y después el virus viaja al SNC, donde se replica en las células cerebrales. La pro-

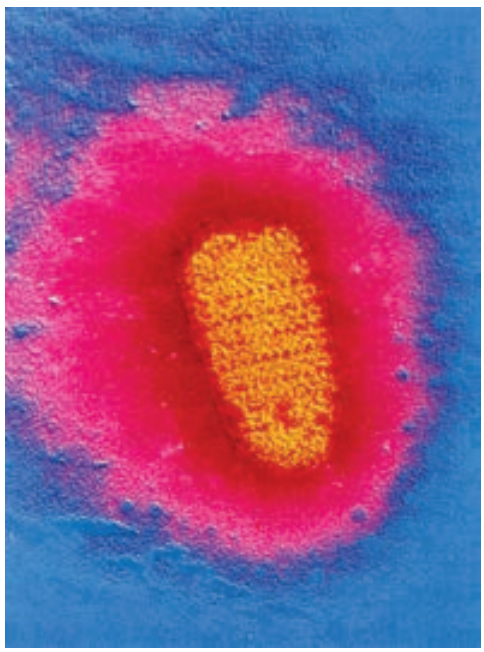


FIGURA 17-1. Micrografía electrónica del virus de la rabia (en amarillo) (×36 700). Note la forma de bala. La superficie externa del virus contiene proyecciones de glucoproteína con forma de espinas que se enlazan específicamente con receptores celulares. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

teína G del virus se enlaza con la acetilcolina o con el receptor de la molécula de adhesión de la célula neural (NCAM) presente en la superficie de la célula. El virus se internaliza y después ocurre una fusión de la envoltura viral con la membrana endosómica y denudación y liberación de la nucleocápside en el citoplasma. Dado que el virus de la rabia es un virus RNA negativo, la RNA polimerasa dependiente de RNA asociada con el virión transcribe el genoma para formar varios mRNA en el citoplasma. Estos mRNA se traducen en diversas proteínas, incluyendo las proteínas de nucleocápside, matriz, RNA polimerasa y glucoproteínas G. Estas últimas se expresan en las membranas superficiales de las células infectadas. Después de la replicación de los genomas virales dirigida por la RNA polimerasa dependiente de RNA del virus, los viriones progenie se ensamblan en el citoplasma. La proteína de la nucleocápside enlaza el genoma RNA y empaca la RNA polimerasa dependiente del RNA del virus. Este complejo de nucleocápside se asocia con la matriz proteica, y la envoltura de la bicapa lipídica que contiene la proteína G se adquiere cuando los viriones atraviesan por gemación la membrana plasmática. :::RNA polimerasa, pág. 97

Es un virus RNA negativo que se replica en el citoplasma

La envoltura de lipoproteína que contiene proteína G se adquiere a partir de la membrana plasmática

Rabia

CÁPSULA CLÍNICA

La rabia implica el desarrollo de síntomas y signos neurológicos graves en un paciente que ha sido mordido con anterioridad por un animal. Las manifestaciones neurológicas son muy características, con un exceso de actividad motora, agitación, alucinaciones y salivación que progresan de manera implacable. El paciente parece arrojar espuma por la boca y presenta contracciones intensas en la garganta cuando intenta deglutir. Las anormalidades neurológicas se explican por la propagación del virus desde el sitio de la mordida hasta el SNC y después en forma centrífuga al sistema nervioso autónomo.

EPIDEMIOLOGÍA

La rabia existe en dos formas epizoóticas, urbana y silvestre. La forma urbana se asocia con perros o gatos no vacunados y la forma silvestre ocurre en mofetas, zorros, lobos, mapaches y murciélagos, pero no en roedores o conejos. La introducción de un animal infectado dentro de un área geográfica diferente puede conducir a infección de muchos miembros nuevos de esa especie (**figura 17-2**). Por ejemplo, en apariencia los cazadores de mapaches tuvieron la culpa de la aparición repentina de rabia entre los mapaches en las áreas de Virginia Occidental y Virginia en 1977. Antes de esa fecha, los casos más cercanos de rabia de los mapaches ocurrían a varios cientos de kilómetros de distancia en Carolina del Sur. Se cree que los cazadores importaron mapaches infectados de otro estado. Desde 1977, la rabia de los mapaches se ha propagado de Virginia Occidental y Virginia a los 12 estados nororientales.

La infección en humanos, o la mucho más común infección del ganado, es incidental, de hospedador terminal y no contribuye a mantener o transmitir la enfermedad. En EUA, más de 75% de los casos informados de rabia en animales ocurren en especies silvestres. La exposición en humanos puede provenir de animales silvestres o por perros y gatos no vacunados. En los años recientes ha habido un descenso en los casos en EUA a menos de dos por año y la exposición a los murciélagos ha sido la fuente de casi todos ellos, a pesar del resurgimiento de la rabia en mofetas y mapaches. Un caso ocasional ha sido resultado de exposición al aerosol (p. ej., en cuevas de murciélagos y sin presencia de mordida). Las mordeduras de animales domésticos son una fuente importante de rabia en los países en desarrollo debido a falta de inmunización obligatoria de las mascotas. La infección en animales domésticos representa en general un derivado de la infección en reservorios de vida silvestre. La infección en humanos tiende a ocurrir en sitios donde es común la rabia en animales y donde hay una gran población de especies domésticas no vacunadas. En todo el mundo, la ocurrencia de rabia en humanos se estima en aproximadamente 40 000 casos por año, con las tasas más altas de ataque en el sudeste asiático, Filipinas e India. Casi todos los casos son producto de mordeduras de perros.

El riesgo para los humanos proviene de mordeduras de carnívoros, omnívoros y murciélagos infectados

El contagio por aerosoles proviene de exposición en cuevas de murciélagos

PATOGÉNESIS

La secuencia de acontecimientos en la patogénesis de la infección por el virus de rabia se presenta en la **figura 17-3**. El primer hecho esencial en esta infección en humanos o animales es la inoculación del virus a través de la epidermis, en general como resultado de mordida animal. La inhalación de material muy contaminado, como los desechos de los murciélagos, también puede causar infección. El virus de la rabia primero se replica en el músculo estriado en el sitio de la inoculación. En la actualidad se supone que la inmunización previene la migración del virus a los tejidos neurales. En ausencia de inmunidad, el virus ingresa al sistema nervioso periférico al nivel de las uniones neuromusculares y se propaga al SNC, donde se reproduce en forma exclusiva dentro de la sustancia gris. Después pasa en forma centrífuga por los nervios autónomos hasta llegar a otros tejidos, incluyendo glándulas salivales, médula suprarenal, riñones y pulmones. El paso a las glándulas salivales en los animales facilita la posterior transmisión de la enfermedad por medio de saliva infectada. La neuropatología de la rabia se asemeja a la de otras infecciones virales del SNC, con infiltración de los linfocitos y células plasmáticas en el SNC y destrucción de neuronas. La lesión patognomónica es el corpúsculo de Negri (**figura 17-4**), una inclusión citoplásmica eosinofílica distribuida por todo el cerebro, en particular en el hipocampo, corteza cerebral, cerebelo y ganglios de la raíz dorsal.

Se replica de inicio en el músculo y después ingresa al sistema nervioso periférico

Se propaga a la sustancia gris del SNC

En las neuronas se presentan los corpúsculos de Negri

El periodo de incubación de la rabia va de 10 días a 1 año, dependiendo de la cantidad de virus introducido, la cantidad de tejido

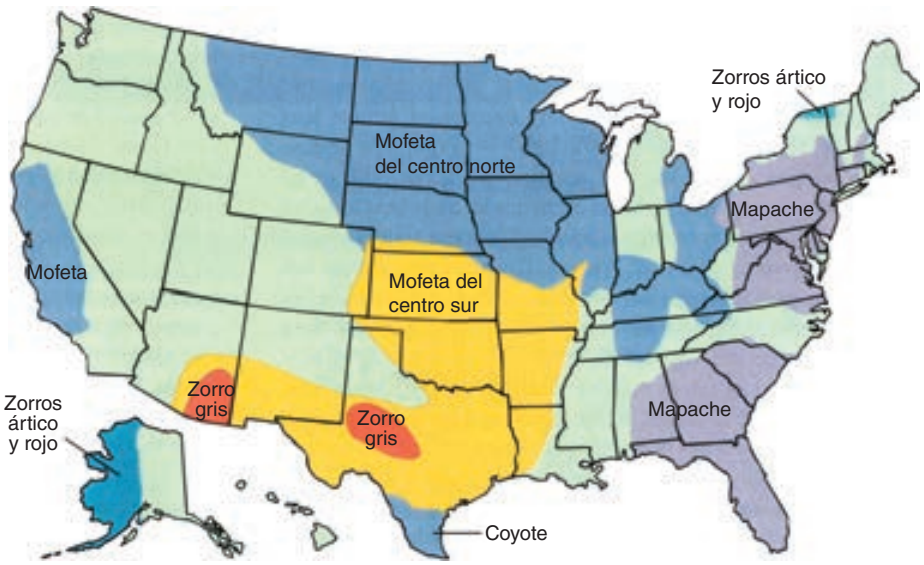


FIGURA 17-2. En EUA la rabia se encuentra en animales terrestres en 10 áreas geográficas específicas. En cada área una especie particular es el reservorio y predomina una de las variantes antigénicas del virus, como se ilustra con los cinco colores diferentes.

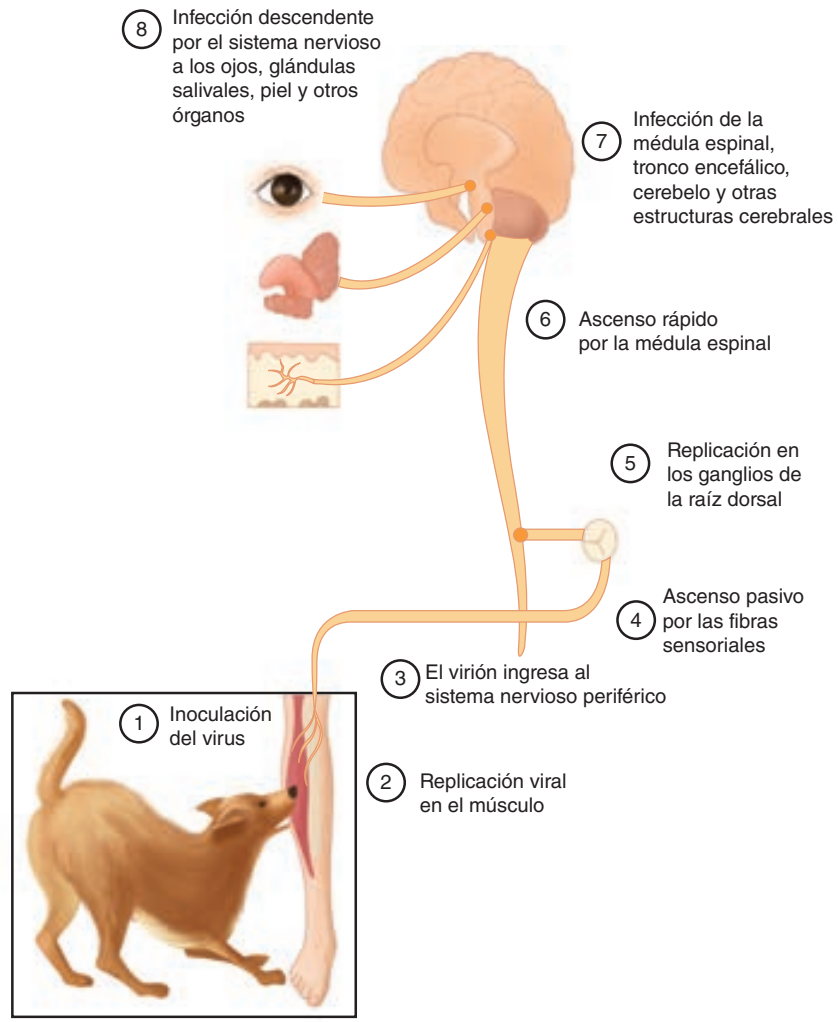

8 Infección descendente por el sistema nervioso a los ojos, glándulas salivales, piel y otros órganos
7 Infección de la médula espinal, tronco encefálico, cerebelo y otras estructuras cerebrales
6 Ascenso rápido por la médula espinal
5 Replicación en los ganglios de la raíz dorsal
4 Ascenso pasivo por las fibras sensoriales
3 El virión ingresa al sistema nervioso periférico
1 Inoculación del virus
2 Replicación viral en el músculo

FIGURA 17-3. Pasos secuenciales en la patogénesis de la infección por el virus de la rabia. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

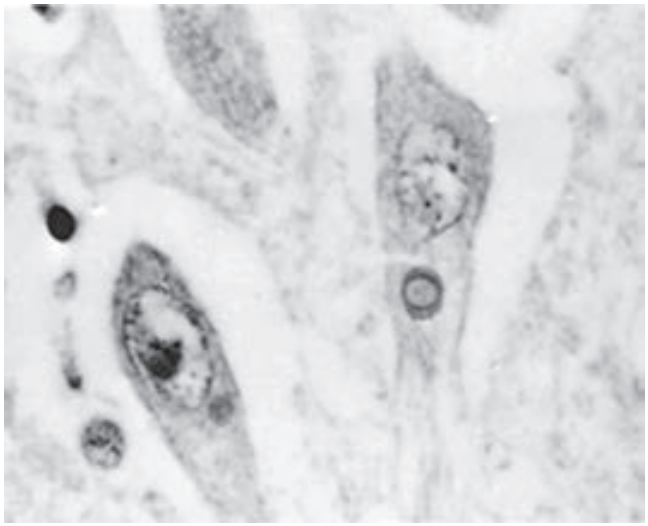


FIGURA 17-4. Corpúsculo de Negri en el citoplasma de la neurona. (Cortesía del Dr. Daniel P. Perl.)

afectado, los mecanismos inmunitarios del hospedador, la inervación del sitio y la distancia que debe viajar el virus desde el sitio de inoculación al SNC. De este modo, el periodo de incubación es en general más breve con heridas producidas en el rostro que con heridas en la pierna. La inmunización al inicio del periodo de incubación por lo general elimina la infección.
El periodo de incubación puede prolongarse por meses

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

En general, la rabia en los humanos es producto de la mordedura de un animal rabioso o por contaminación de heridas por la saliva del animal. Provoca una encefalitis aguda, fulminante y fatal; sólo se han informado casos ocasionales de supervivencia en humanos. Las etapas clínicas de la infección por rabia se resumen en el **cuadro 17-1.** Después de un periodo promedio de incubación de 20 a 90 días, el padecimiento comienza con una enfermedad inespecífica marcada por fiebre, cefalea, malestar general, náuseas y vómito. Con frecuencia ocurren sensaciones anormales en o alrededor del sitio de inoculación del virus, lo cual es probable que sea reflejo de compromiso en los nervios locales. El inicio de la encefalitis se indica por periodos de actividad motora y agitación excesivas. También se presentan alucinaciones, agresividad, espasmos musculares, signos de irritación de las meninges, convulsiones y parálisis focal. Los periodos de disfunción mental se intercalan con periodos de total lucidez; sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, el paciente entra en coma. A menudo, el compromiso del sistema nervioso autónomo produce aumento en la salivación. La disfunción del tronco encefálico y nervios craneales es característica, con visión doble, parálisis faciales y dificultades para deglutir. La combinación del aumento de salivación y la dificultad para deglutir produce la terrible imagen de "arrojar espuma por la boca". En aproximadamente 50% de los casos se observa hidrofobia, como contracciones involuntarias dolorosas y violentas del diafragma y músculos respiratorios, faríngeos y laríngeos accesorios iniciadas al ingerir líquidos, incluyendo agua. El compromiso del centro de la respiración produce parálisis respiratoria, que es la principal causa de la muerte. En ocasiones es posible que la rabia aparezca como parálisis ascendente semejante al síndrome de Guillain-Barré. Una vez desarrollados los síntomas, no existe fármaco o vacuna que pueda mejorar la supervivencia. La supervivencia mediana después del inicio de los síntomas es de cuatro días, con un máximo de 20, a menos que se instituyan medidas de sostén. La recuperación es sumamente rara.
La encefalitis es común, a veces con parálisis ascendente
Casi en todos los casos es fatal

DIAGNÓSTICO

El LCR de un paciente con rabia muestra anormalidades que van de mínimas a nulas y algunos pacientes exhiben pleocitosis linfocítica (5 a 30 células/mm^3). La prueba que se prefiere para un paciente vivo es la detección del antígeno de la rabia por medio de tinción de inmunofluorescencia en una biopsia tomada del área de la nuca. La biopsia de cuello puede sustituirse por PCR del LCR o saliva. El diagnóstico de laboratorio para la rabia en animales o pacientes fallecidos se realiza por medio de la demostración de la presencia del virus en tejido cerebral. El antígeno viral se puede demostrar en forma rápida con procedimientos de inmunofluorescencia. La inoculación intracerebral de tejido cerebral o secreciones infectadas en ratones lactantes produce la muerte en 3 a 10 días. El examen histológico del tejido cerebral muestra corpúsculos de Negri en 80% de los casos; la microscopia electrónica puede demostrar tanto corpúsculos de Negri como partículas de rabdovirus. Los anticuerpos específicos del virus de la rabia se pueden detectar en suero, pero en general sólo en las etapas finales de la enfermedad.
El virus o el antígeno se detectan en el tejido cerebral

TRATAMIENTO

La prevención es el pilar para el control de la rabia en los seres humanos. Las medidas intensivas de sostén han producido 2 o 3 supervivencias a largo plazo; no obstante, a pesar de la atención médica moderna, la tasa de mortalidad sigue superando 90%. Además, debido a la poca frecuencia de la enfermedad, muchos pacientes mueren sin un diagnóstico definitivo. La inmunoglobulina humana contra la rabia, el interferón y la vacuna no alteran la enfermedad una vez que se han desarrollado los síntomas.
No existe un tratamiento específico

PREVENCIÓN

A finales del siglo XIX, Pasteur, quien se había percatado del largo periodo de incubación de la rabia, sugirió que una vacuna para inducir la respuesta inmunitaria antes del desarrollo de la enfermedad podría ser útil como método de prevención. En apariencia tuvo éxito al vacunar a Joseph Meister, un niño que había sufrido graves mordeduras y que había sido expuesto a la rabia, por medio de inyecciones múltiples de una vacuna rudimentaria fabricada a partir de la médula espinal seca de conejos infectados. Este tratamiento surgió como uno de los logros más conocidos y notables en los anales de la medicina. En la actualidad se cree que la vacunación induce anticuerpos que son ya sea neutralizadores o que inhiben la propagación del virus entre las células. La infección natural no conduce a una respuesta inmunitaria inicial y a la limitación de la

CUADRO 17-1 Etapas clínicas de la infección por el virus de la rabia

ETAPAS DE LA INFECCIÓN	MARCO TEMPORAL	SÍNTOMAS	SITIO DE REPLICACIÓN DEL VIRUS
Periodo de incubación	10-365 días Promedio: 20-90 días	Asintomático	Sitio de la mordida, células musculares
Etapa prodrómica	2-10 días	Síntomas inespecíficos, malestar general, cefalea, fiebre, náuseas, vómito, problemas respiratorios superiores, cambios mentales sutiles (insomnio), dolor, comezón, hormigueo en el sitio de la mordida	Replicación del virus en el SNC
Etapa neurológica aguda	2-7 días	Presentación furiosa o muda Rabia furiosa: hiperactividad, excitación, desorientación, alucinaciones, comportamiento extraño, hidrofobia, convulsiones, agresividad Rabia muda (fase paralítica): letargo, parálisis (respiratoria)	Replicación del virus en el cerebro y transporte a otros sitios (glándulas salivales y otros órganos)
Coma	0-14 días	Paciente en coma; parálisis respiratoria, paro cardiaco, descenso súbito en presión arterial, infecciones secundarias	Replicación del virus en el cerebro y transporte a otros órganos
Muerte		Supervivencia muy rara	

migración viral, porque el virus se replica en tejido muscular o neural y los linfocitos no tienen acceso a esos sitios. Los linfocitos T citotóxicos también se inducen por medio de la vacuna y parecen dirigirse contra un antígeno del virus.

Los anticuerpos inducidos por la vacuna inhiben la propagación viral

En la actualidad, la prevención de la rabia se divide en profilaxis preexposición y posexposición. La primera se recomienda para individuos con alto riesgo de contraer el virus de la rabia, como veterinarios, espeleólogos, laboratoristas y quienes manejan animales. La vacuna que se emplea ahora en EUA para la profilaxis preexposición utiliza virus vivos atenuados de la rabia que provienen de cultivos en células diploides humanas y que se inactivan con propiolactona β. La profilaxis preexposición consiste en dos inyecciones subcutáneas de la vacuna, aplicadas con un mes de distancia entre sí, seguidas de una dosis de refuerzo varios meses después.

Los individuos en alto riesgo incluyen a veterinarios, espeleólogos, laboratoristas

La profilaxis posexposición requiere de valoración y juicio cuidadosos. Cada año, más de un millón de estadounidenses reciben mordeduras de animales y aproximadamente 25 000 reciben profilaxis posexposición contra la rabia. El médico debe considerar: (1) si el individuo entró en contacto físico con saliva u otras sustancia que probablemente contenga el virus; (2) si hubo una herida o abrasión importantes; (3) si se conoce o sospecha la presencia de la rabia en la especie animal y el área asociadas con la exposición; (4) si la mordedura fue provocada o no (es decir, las circunstancias que rodearon a la exposición) y (5) si el animal está disponible para análisis de laboratorio.

Debe capturarse y sacrificarse a cualquier animal salvaje o enfermo, no vacunado o doméstico callejero implicado en una posible exposición a la rabia, como una mordedura no provocada. La cabeza debe enviarse de inmediato a un laboratorio apropiado para búsqueda del antígeno de la rabia por medio de inmunofluorescencia. Si el examen con esta técnica es negativo para el virus de la rabia, puede suponerse que la saliva no contenía el virus y que la persona no requiere tratamiento. Si la prueba es positiva, el paciente debe recibir profilaxis posexposición. Es necesario señalar que los roedores y los conejos no son vectores importantes del virus de la rabia. No ha habido muertes causadas por rabia en EUA cuando la profilaxis posexposición se ha administrado poco después de la exposición.

La historia clínica cuidadosa y los estudios con el animal que mordió al paciente son importantes para la toma de decisiones

La profilaxis posexposición se basa en lavado inmediato y minucioso de la herida con agua y jabón; inmunización pasiva con globulina hiperinmune, incluyendo una porción instilada alrededor del sitio de la herida, e inmunización activa con vacuna contra la rabia en los días 0, 3, 7, 14 y 28. Los médicos siempre deberían buscar el consejo del departamento local de salud, cuando surgen dudas sobre la profilaxis de la rabia.

La inmunoglobulina, además de la vacuna contra la rabia, es necesaria para el tratamiento posexposición

ESTUDIO DE CASO

EL NIÑO AMISTOSO Y EL PERRO ANTIPÁTICO

Un niño de cinco años en San Francisco mete la mano en un automóvil para acariciar al perro mascota de otra familia y éste le muerde un dedo.

PREGUNTAS

■ ¿Qué debe hacerse a continuación?

A. Obtener los documentos que acrediten que el perro está vacunado

B. Aplicar inmunoglobulina contra la rabia

C. Aplicar inmunoglobulina además de vacuna contra la rabia

D. Aplicar interferón gamma

E. Examinar el cerebro del perro para encontrar antígeno de la rabia

■ Seis semanas después de la mordida, el niño desarrolla fiebre, cefalea y una convulsión. Se vuelve agresivo y alucina. La mejor prueba diagnóstica que debe realizarse para descartar rabia como causa de su enfermedad de tres días es:

A. Detección de anticuerpos contra la rabia en suero

B. Cultivo de LCR para detectar el virus

C. Tinción de anticuerpos fluorescentes directos de una biopsia tomada de la nuca

D. Biopsia del cerebro

E. Anticuerpo contra la rabia en LCR

RESPUESTAS

1(A), **2**(C)

CAPÍTULO 18

Retrovirus: virus linfotrópico T humano, virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Los retrovirus son virus RNA positivos de cadena sencilla con envoltura. Estos virus se replican por medio de intermediarios de DNA porque codifican una enzima conocida como **transcriptasa inversa**, que convierte el genoma RNA en una copia de DNA de doble cadena que, más tarde, se integra en el cromosoma del hospedador. El descubrimiento de la transcriptasa inversa en 1970 por dos virólogos estadounidenses, David Baltimore y Howard Temin, los hizo merecedores del Premio Nobel de Medicina. Existen dos grupos principales de retrovirus que infectan a los humanos; los **oncorretrovirus** (*onco-*, "relacionado con tumores") y los **lentivirus** (*lenti-*, "pausados"). Existen varios otros grupos de retrovirus que infectan a los animales. A lo largo del genoma humano se encuentran secuencias endógenas de retrovirus. Al igual que la mayoría de los virus con envoltura, todos los retrovirus son altamente susceptibles a factores que afectan la tensión superficial y, por ende, no son transmisibles a través del aire, polvo o fomites bajo condiciones normales, sino que requieren del contacto íntimo con las fuentes de infección, como líquidos corporales, sangre y productos derivados de la misma. ::: transcriptasa inversa, pág. 97

Virus RNA con envoltura que codifica la enzima transcriptasa inversa, que convierte el genoma RNA retroviral en DNA de doble cadena

Desde hace mucho tiempo, los miembros del subgrupo de oncorretrovirus de los retrovirus se han asociado con una variedad de cánceres en animales, incluyendo leucemias, linfomas y sarcomas, pero no se había hallado que infectaran a los seres humanos sino hasta años recientes. El primer retrovirus humano, denominado virus linfotrópico humano de linfocitos T tipo I (HTLV-I), se descubrió a finales de la década de 1970-1979. Se mostró que ocasionaba la leucemia adulta de linfocitos T, malignidad inusual que sólo se encontraba en Japón, África y el Caribe, aunque la evidencia serológica muestra que el virus también se presenta en EUA y que ha planteado la posibilidad de algún tipo de asociación con algunos padecimientos neurológicos crónicos. Un pariente del HTLV-I, el HTLV-II, se ha asociado con algunos casos excepcionales de malignidades de linfocitos T, incluyendo la leucemia de células pilosas, pero aún no se ha aclarado su papel exacto en estas enfermedades.

Los oncorretrovirus causan tumores en muchos animales

HTLV-I y HTLV-II se asocian con leucemias humanas

La enfermedad más importante derivada de una infección humana por retrovirus se conoce como **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**, que es ocasionado por uno de dos lentivirus denominados virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2 (**VIH-1** y **VIH-2**). El SIDA, enfermedad devastadora a nivel mundial para la que no existe cura o vacuna preventiva al momento presente, ha alentado esfuerzos de investigación sin precedentes para determinar la naturaleza y mecanismos inmunopatogénicos de los virus con la esperanza de encontrar medicamentos y vacunas eficaces. La mayor parte del conocimiento presente del VIH se deriva de los estudios del VIH-1, la causa principal de SIDA en todo el mundo. En 2008, dos virólogos franceses, la Dra. Françoise Barré-Sinoussi y el Dr. Luc Montagnier, compartieron el Premio Nobel de Medicina por su trabajo en el descubrimiento del VIH, el virus causante del SIDA.

VIH-1 y VIH-2 son los lentivirus que ocasionan el SIDA

Los oncorretrovirus no son citolíticos y no matan a las células que infectan, sino que transforman las células y continúan produciendo nuevos virus de manera indefinida. Esta propiedad, combinada con el hecho de que pueden transducir genes promotores del crecimiento llamados **oncogenes** en una célula receptora, explica, en parte, su capacidad para ocasionar malignidades (vea el capítulo 7 y el texto siguiente). En el caso de infecciones por lentivirus, la relación célula-virus es distinta. Parece ser que los lentivirus pueden persistir en los hospedadores infectados durante periodos largos en un estado clínicamente latente. A lo largo del tiempo, el virus se vuelve altamente citopático y mata a las células infectadas así como a las no infectadas, lo que ocasiona alteraciones de las defensas inmunitarias del hospedador, seguidas de SIDA e infecciones oportunistas. El prototipo de este tipo de lentivirus es el VIH-1. Existe otro lentivirus cercanamente relacionado, llamado virus Visna, que origina una enfermedad neurológica degenerativa prolongada en las ovejas.

Normalmente, los oncorretrovirus no son citolíticos, transducen o activan oncogenes

Los lentivirus causan un largo periodo de latencia clínica en pacientes infectados en presencia de viremia antes de ocasionar enfermedad

El VIH-1 puede permanecer latente desde el punto de vista clínico en la mayoría de los pacientes infectados sin ocasionar una

latencia viral, lo que significa que, de manera inicial, el virus se produce a niveles bajos sin ocasionar enfermedad grave pero, al momento en que se le permite replicarse en ausencia de una respuesta inmunitaria eficaz y de otros factores, se producen niveles elevados del virus, lo que ocasiona la muerte de linfocitos T y SIDA. Aunque el VIH-1 puede infectar una variedad de tipos de células humanas, tales como linfocitos T, monocitos/macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y células gliales/microgliales, sus efectos más drásticos parecen ocasionarse a partir de la destrucción de la subclase CD4+ de linfocitos T, que representa un papel esencial en la capacidad que el hospedador tiene para montar una respuesta inmunológica efectiva y protectora en contra de una amplia variedad de infecciones.

El VIH ataca y destruye los linfocitos T CD4+

El VIH también infecta monocitos/macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y ciertas células del sistema nervioso central

RETROVIRUS

Virología

ESTRUCTURA

Todos los retrovirus son sorprendentemente similares en su composición y estructura básicas. La **figura 18-1** muestra la estructura del VIH-1. El tamaño del virión es de cerca de 100 nm de diámetro y, debido a que contiene dos copias del genoma RNA, es diploide. El genoma RNA se encuentra cubierto por una proteína de nucleocápside (NC) y los complejos RNA-proteína están encerrados en una cápside (CA, también llamada p24) compuesta de múltiples subunidades. Al igual que todos los virus con envoltura, la membrana se adquiere al gemar de la célula hospedadora, pero las glucoproteínas de la superficie (SU, también llamada gp120) y de la transmembrana (TM, también llamada gp41) que se encuentran en la envoltura son el producto de la codificación viral. Entre la cápside y la envoltura, se encuentra la proteína de matriz (MA, o p17). Además de las proteínas estructurales que se muestran en la figura 18-1, el núcleo del virión contiene tres proteínas virus-específicas (enzimas) esenciales para la replicación viral; transcriptasa inversa (TI), proteasa (PR) e integrasa (IN). La relación entre los genes virales que se encuentran en todos los retrovirus (*gag, pol* y *env*) y las proteínas que codifican se presentan en el **cuadro 18-1**. Algunos retrovirus, incluyendo el HTLV y el VIH, codifican proteínas reguladoras y accesorias adicionales. Con base en la secuencia SU gp120, el VIH-1 puede ser T-linfotrópico (X4), macrófago-trópico (R5), o ambos X4/R5 (tropismo dual).

Los viriones contienen dos moléculas de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva (genoma diploide)

Tres enzimas críticas, la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa, son codificadas por el virus

La envoltura se adquiere durante la gemación y contiene dos glucoproteínas virales

CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL

La **figura 18-2** muestra el ciclo vital de un retrovirus típico (p. ej., VIH-1) y sirve para ilustrar los muchos aspectos singulares de la replicación retroviral que podrían convertirse en blancos potenciales de intervención terapéutica.

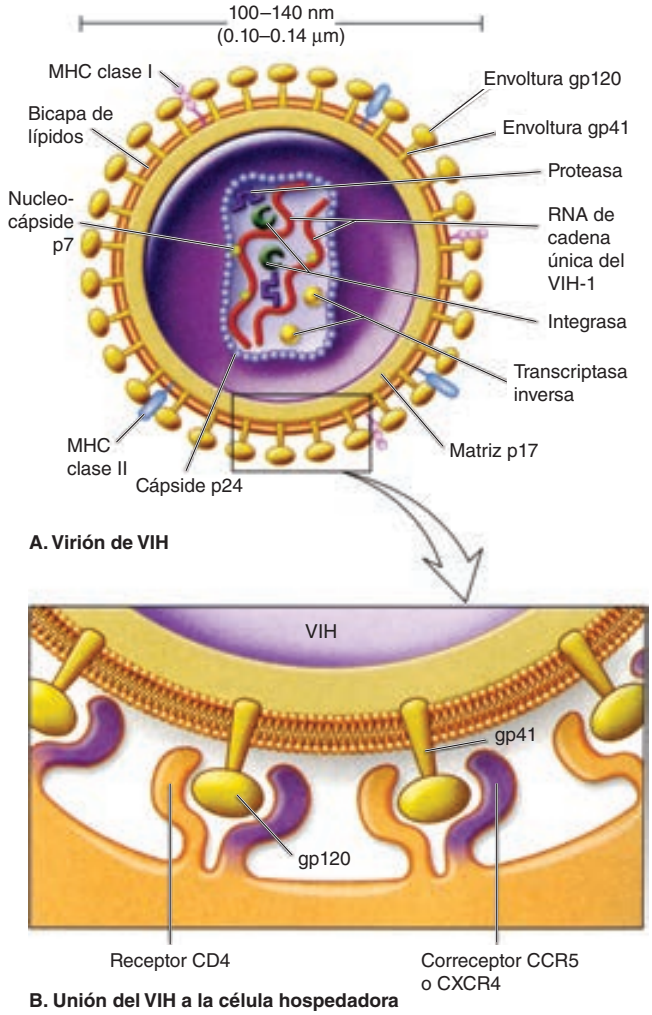


FIGURA 18-1. Estructura de la partícula de VIH. Las dos moléculas de RNA encerradas dentro de la cápside están cubiertas de la proteína de nucleocápside. La proteína de matriz se encuentra justo dentro de la membrana de la envoltura. La envoltura contiene dos glucoproteínas membránicas, gp41 y gp120, también llamadas proteína transmembránica y proteína de la superficie, respectivamente. CCR5; CXCR4, receptores de quimiocina que actúan como correceptores.

Ingreso viral

Los viriones retrovirales se adsorben a los receptores de la membrana celular e ingresan en la célula por fusión directa entre la envoltura viral y la membrana plasmática de la célula hospedadora. En el caso del VIH-1, la proteína de unión del virión es la glucoproteína SU gp120 y el receptor celular es la molécula CD4 con uno de los receptores de quimiocina, CXCR4 o CCR5, actuando como correceptores. Estos receptores y correceptores se encuentran principalmente en la membrana plasmática de los linfocitos T CD4+, en las células de linaje monocito-macrófago y en algunas otras células blanco tales como las células de Langerhans, las células dendríticas

CUADRO 18-1 Principales genes y proteínas retrovirales

GEN[a]	PRODUCTOS PROTEICOS	FUNCIÓN
gag	Matriz (MA)	Estructural
	Cápside (CA)	Estructural
	Nucleocápside (NC)	Estructural
	Proteasa[b] (PR)	Procesamiento de proteínas
Pol	Proteasa[b] (PR)	Procesamiento de proteínas
	Transcriptasa inversa (TI)	Síntesis de DNA
	Integrasa (IN)	Integración
Env	Glucoproteína de superficie (SU)	Adsorción
	Proteína transmembránica (TM)	Fusión de la envoltura con la membrana plasmática

[a] Cada gen codifica una poliproteína que más adelante se procesa por proteólisis para producir las proteínas individuales.
[b] La proteasa se codifica ya sea por el gen *gag* o bien por el gen *pol*, dependiendo del virus.

y ciertas células del cerebro. Al inicio de la infección es frecuente que los virus sean macrófago-trópicos (virus R5), porque utilizan el correceptor CCR5 de manera preferencial. La emergencia de variantes formadores de sincitios que utilizan el correceptor CXCR4 y que son T-linfotrópicas (virus X4) parece correlacionarse con un rápido avance al SIDA. La proteína transmembránica TM gp41 del VIH-1 es responsable de la fusión de las membranas viral y celular, lo que conduce al ingreso del complejo nuclear del virión al citoplasma de la célula.

En el VIH-1 la glucoproteína gp120 de la superficie se adhiere al CD4 celular y a los correceptores de quimiocina

Mientras que el VIH-1 R5 se une con CD4 y CCR5, el VIH X4 interactúa con CD4 y CXCR4

La proteína transmembránica gp41 media la fusión entre las membranas viral y celular

El VIH-1 también puede infectar células como fibroblastos y ciertas células del cerebro que carecen de la molécula de superficie CD4 de manera poco eficiente, en apariencia porque, en estos casos, los receptores de quimiocinas en combinación con la actividad inductora de fusión de la proteína TM son suficientes para promover el ingreso. Es posible que la actividad de fusión también represente un papel importante en la amplificación de los efectos de la infección viral, en especial durante las etapas tardías de la infección,

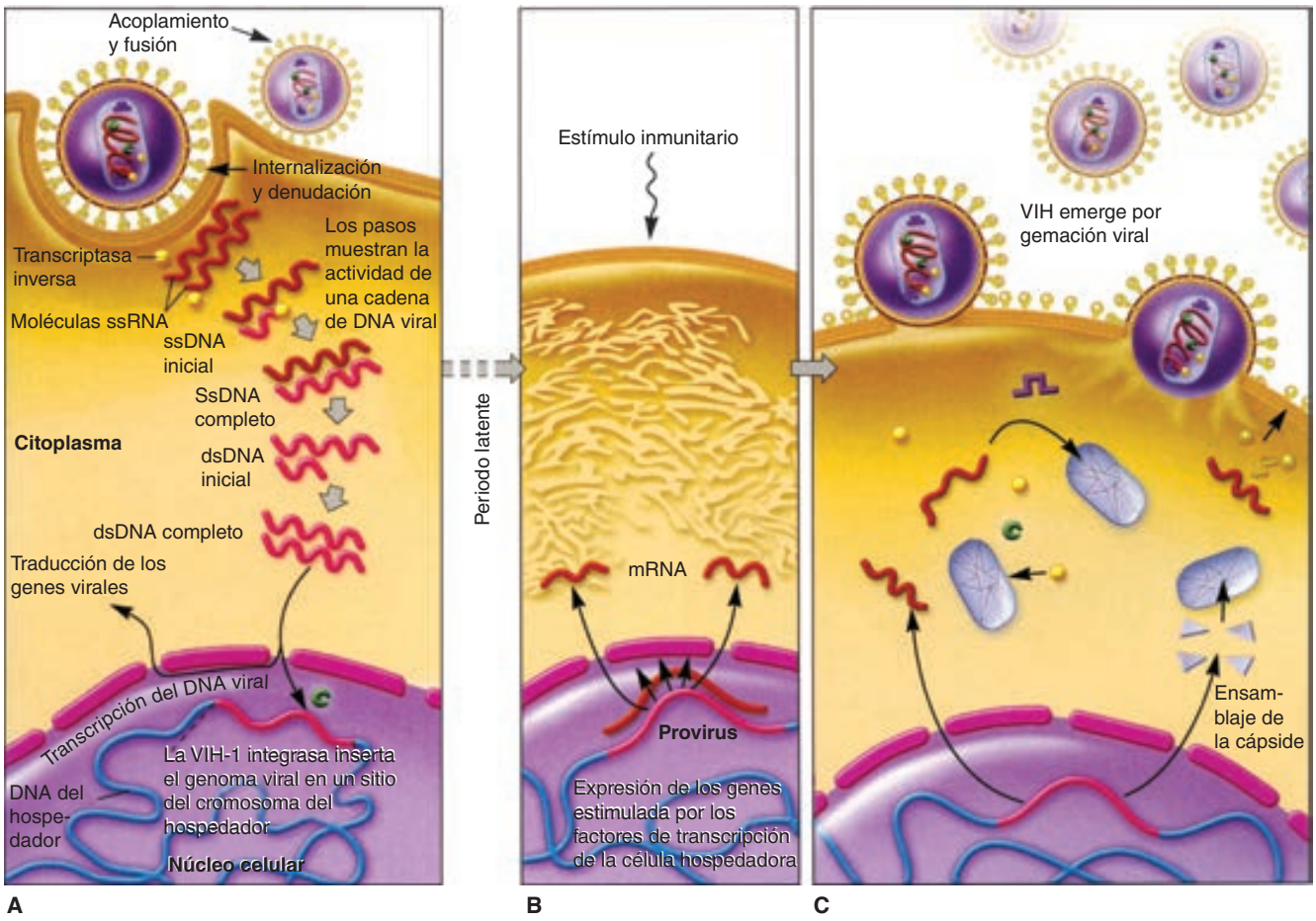


FIGURA 18-2. Ciclo vital del retrovirus (VIH-1). A. Ingreso viral y sucesos posteriores al ingreso (transcripción inversa, síntesis de DNA e integración). **B.** Expresión del gen viral (transcripción y síntesis de proteínas). **C.** Ensamblaje y liberación de los virus.

ya que las células infectadas que expresan glucoproteínas virales en sus membranas fácilmente se fusionan con linfocitos T CD4+ no infectados para formar sincitios de gran tamaño. Este proceso parece proporcionar un medio de transmisión viral célula a célula que pasa por alto la fase extracelular habitual y puede contribuir al agotamiento general de linfocitos T CD4+ en la persona infectada.

El VIH-1 puede infectar células que expresan receptores de quimiocina sin moléculas CD4, pero de manera poco eficiente

La fusión proporciona una transmisión directa célula a célula

Sucesos posteriores al ingreso viral

Entre los virus RNA, la replicación viral es única porque implica la transcripción inversa. Poco después del ingreso del núcleo viral en el citoplasma de la célula infectada, se copia el RNA (se transcribe de modo inverso) en un DNA complementario (cDNA) por medio de la enzima transcriptasa inversa, la DNA polimerasa RNA-dependiente asociada con el virión. El cDNA se convierte en DNA de doble cadena por acción de la actividad DNA polimerasa DNA dependiente de la transcriptasa inversa. La plantilla de RNA viral se retira del híbrido RNA-DNA por la actividad RNasa H de la enzima transcriptasa inversa. El proceso en su totalidad recibe el nombre de **transcripción inversa** y da por resultado una molécula de DNA lineal que se circulariza y forma un complejo de preintegración con la ayuda de factores virales y del hospedador. El complejo de preintegración ingresa al núcleo celular y se integra en sitios más o menos aleatorios al cromosoma de la célula hospedadora catalizado por la integrasa viral. Una vez que la información genética viral se ha convertido a DNA y se ha integrado, en esencia se vuelve parte del genoma celular y la célula se infecta de manera permanente. Entonces, el genoma viral, denominado **provirus**, se replica y hereda fielmente en tanto que la célula infectada siga dividiéndose.

La transcriptasa inversa copia el RNA en DNA de cadena doble

El DNA se integra al cromosoma del hospedador y se replica con la célula como provirus

Secuencias especiales contenidas dentro del RNA se duplican durante el proceso de transcripción inversa de modo que el provirus integrado contiene repeticiones terminales largas (RTL) idénticas en ambos extremos (**figura 18-3**). Las secuencias RTL contienen las señales apropiadas del promotor, del potenciador y de otro tipo que se requieren para la transcripción de los genes virales por parte de la RNA polimerasa II del hospedador. La transcripción produce un genoma RNA completo y uno o más mRNA empalmados. En el caso de los oncovirus, el mRNA empalmado predominante se traduce para producir las glucoproteínas de la envoltura, pero en el VIH-1 se produce una serie de mRNA empalmados que codifican una serie de proteínas virales reguladoras y accesorias, en adición a las proteínas de la envoltura. A diferencia de la mayoría de los retrovirus, el VIH-1 y otros lentivirus ejercen un control considerable sobre si las transcripciones primarias se designan para formar parte de un RNA completo o si se empalman para producir mRNA (vea el texto que sigue). Con la excepción de estas proteínas reguladoras y accesorias, todas las proteínas retrovirales traducidas de inicio como poliproteínas se procesan posteriormente por proteólisis en moléculas proteicas individuales. Aunque las proteínas precursoras de la envoltura del VIH-1 (gp160) se fragmentan por medio de la proteasa celular, la enzima responsable de la fragmentación de los precursores Gag y Gag-Pol es la proteasa (PR) virus-específica codificada por el gen *pol* del VIH-1.

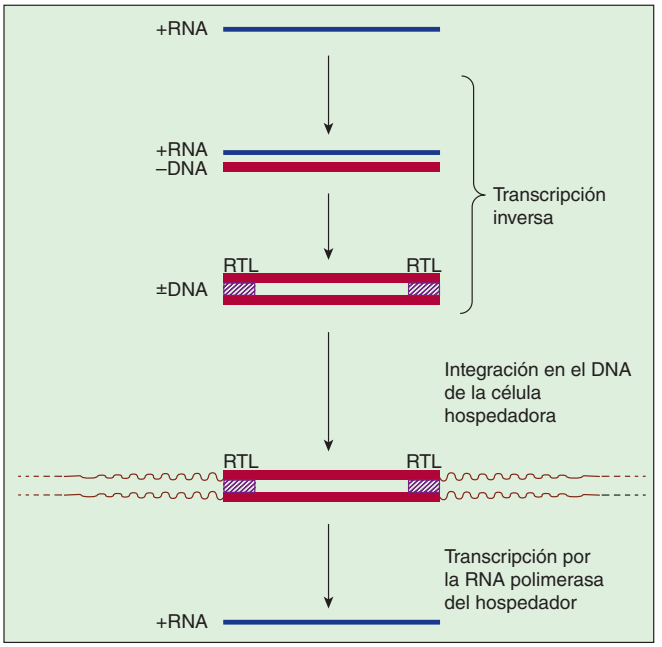


FIGURA 18-3. Replicación del RNA retroviral. RTL, repetición terminal larga.

El provirus incluye su propio promotor y señales que controlan la transcripción por parte de la RNA polimerasa del hospedador

Se producen RNA genómico y mRNA empalmados: los últimos codifican las glucoproteínas de la envoltura y las proteínas reguladoras

El VIH-1 puede controlar el nivel de producción de RNA genómico o mRNA empalmado

La **figura 18-3** presenta un esquema simplificado de la replicación del RNA retroviral. Además de la actividad de la DNA polimerasa, la transcripción inversa procesa una actividad RNasa H responsable de la degradación de la porción RNA del híbrido DNA-RNA (+RNA/–DNA) producido durante la primera fase de la transcripción inversa. El producto inmediato de la transcripción inversa es una molécula DNA de doble cadena flanqueada por secuencias RTL. La integrasa (IN) viral cataliza la integración del DNA lineal al interior del DNA del hospedador. El proceso de integración es altamente específico en cuanto al DNA viral y, por lo general, se pierden dos pares de bases de cada extremo del DNA. Sin embargo, la elección del sitio meta para la integración en el DNA celular parece ser casi aleatoria pero, de preferencia, se hace dentro de genes activamente transcritos. Una secuencia corta de pares de bases en el DNA blanco (cuatro a seis, dependiendo del virus) se duplica durante el proceso de la integración y estas secuencias repetidas inmediatamente flanquean al provirus integrado. El proceso de replicación se termina mediante la transcripción del DNA proviral por la RNA polimerasa II del hospedador.

La actividad de la RNasa H degrada el genoma RNA original

La integración catalizada por la integrasa es aleatoria en el DNA del hospedador

El DNA integrado se transcribe por la RNA polimerasa del hospedador

De todos los retrovirus conocidos, el VIH-1 posee la transcriptasa inversa más propensa a errores. La consecuencia de esta alta

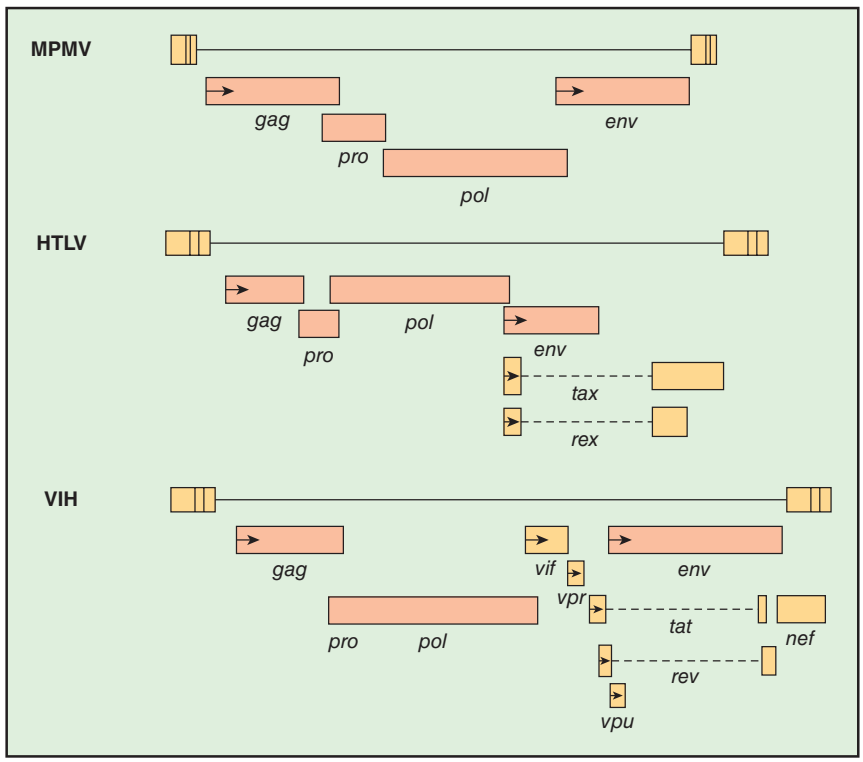


FIGURA 18-4. Estructura de los genes retrovirales de un retrovirus de ratón (MPMV), del HTLV y del VIH.

tasa de errores es que cada vez que el RNA viral pasa por la transcripción inversa, se introducen de tres a cuatro mutaciones nuevas en el DNA resultante. Debido a que el proceso de transcripción del DNA proviral integrado que produce genomas virales nuevos también está sujeto a errores, se acumulan genomas mutantes con rapidez durante el curso de una infección. El resultado final es una cuasiespecie que explica las muchas diferencias de nucleótidos que se observan entre aislados distintos (aun los que provienen de un mismo individuo infectado) y la variabilidad de la proteína SU gp120 de la envoltura. Es posible que expliquen, en parte, el fracaso del sistema inmunitario para controlar la infección, los aumentos en virulencia viral que parecen suceder durante la infección y la dificultad para desarrollar una vacuna efectiva.

La transcripción inversa del VIH está sujeta a errores

Los aislados de un mismo paciente pueden diferir en una multiplicidad de propiedades

GENES RETROVIRALES

La organización genómica de los distintos tipos de retrovirus se muestra en la **figura 18-4** (también véase el cuadro 18-1). Todos los retrovirus contienen los mismos genes estructurales en el orden de genes *gag-pol-env*. El gen *gag* (antígeno grupo-específico) codifica las proteínas estructurales (cápside, nucleocápside y matriz) del virus, así como la proteasa en algunos retrovirus animales. El gen *pol* (polimerasa) de los retrovirus humanos y del VIH codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa. El gen *env* (envoltura) codifica las dos glucoproteínas de membrana que se encuentran en la envoltura viral, SU gp120 y TM gp41. El gp120 del VIH contiene cinco regiones variables y varias regiones constantes. Los dominios de unión al CD4 sobre el gp120 se localizan en las regiones constantes, mientras que las regiones de unión al correceptor (CXCR4/CCR5) sobre gp120 están confinadas en la región variable 3 (lazo V3). La región V3 también es el dominio neutralizante principal del virus y, por tanto, contribuye a la variación antigénica y a los diversos grados de neutralización. Por otra parte, gp41 se encuentra alojado en la envoltura y media la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática en el momento de la infección viral y es menos variable que gp120. La fusión de gp41 con la membrana plasmática se puede bloquear mediante el inhibidor de gp41.

El genoma se organiza en genes ***gag***, ***pol*** y ***env***

Una comparación de la composición genética del VIH-1 con la de un retrovirus típico (figura 18-4) revela un mayor número de genes y una organización mucho más compleja. En adición a los genes *gag, pol* y *env*, el VIH contiene una variedad de genes adicionales (*tat, rev, nef, vif, vpr* y *vpu*). La expresión de estos genes requiere del empalme de mRNA y todos ellos, en apariencia, codifican proteínas que representan papeles reguladores o accesorios durante la infección (vea el texto siguiente). El HTLV-I codifica las proteínas reguladoras Tax y Rex, que son análogas a las proteínas Tat y Rev del VIH-1. Los nombres de los genes que se han caracterizado de mejor manera, así como las proteínas y funciones que determinan, se listan en el **cuadro 18-2**.

El VIH-1 tiene múltiples genes reguladores

FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS REGULADORAS Y ACCESORIAS DEL VIH-1

El VIH-1 tiene la capacidad de producir una amplia gama de proteínas reguladoras y accesorias que parecen estar implicadas en la replicación, patogénesis y progresión de la enfermedad del virus. En apariencia, estas proteínas también interactúan con factores celulares para modular la infección de manera distinta en células

CUADRO 18-2 Proteínas reguladoras y accesorias

GEN	PROTEÍNA	FUNCIÓN
tat	Tat	Activador transcripcional
rev	Rev	Promueve el transporte de mRNA no empalmados del núcleo celular al citoplasma
nef	Nef	Regulación descendente de las proteínas celulares CD4 y MHC I
vpu	Vpu	Facilita el ensamblaje y liberación del virus
vpr	Vpr	Facilita el ingreso al núcleo de células indivisibles, detiene a las células divisibles
vif	Vif	Aumenta la infectividad viral en ciertos tipos de células

MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

hospedadoras diferentes. Las funciones de los dos genes reguladores del VIH-1, *tat* y *rev*, y de las cuatro proteínas accesorias, Nef, Vpu, Vpr y Vif, se discuten a continuación y se resumen en el cuadro 18-2. Aunque, en apariencia, las cuatro proteínas accesorias son superfluas en muchos sistemas de cultivo de líneas celulares, parecen ser de importancia para alcanzar el máximo potencial patogénico del virus en los individuos infectados.

Los productos de los genes reguladores *tat* y *rev* son las proteínas Tat y Rev, respectivamente. Ambas proteínas son esenciales para la replicación viral; por ejemplo, cuando el linfocito T infectado se estimula por la presentación antigénica, Tat y Rev desempeñan una función positiva en la promoción de la expresión genética del virus. En ausencia de altos niveles de Tat, la RNA polimerasa del hospedador se inicia en forma adecuada en el promotor RTL pero, por lo normal, la transcripción finaliza de manera prematura, lo que conduce a la producción de transcritos cortos degradados. Tat es un activador transcripcional que actúa en una secuencia cercana al inicio del mRNA viral, denominada TAR, para reclutar proteínas celulares a la transcripción de la RNA polimerasa, lo que ocasiona una modificación de la polimerasa que evita la terminación prematura y permite la transcripción del genoma proviral.

Tat es un activador transcripcional que promueve la síntesis de transcritos virales completos

La proteína Rev actúa al nivel del empalme y transporte de los mRNA. Normalmente, los transcritos celulares no empalmados se retienen dentro del núcleo celular y sólo se transportan al citoplasma los mRNA completamente empalmados para su traducción. Las únicas proteínas virales compuestas de mRNA completamente empalmados son Tat, Rev y Nef y, en consecuencia, sólo estas proteínas se encuentran poco tiempo después del inicio de la infección, cuando aún no existe el mecanismo para evitar el empalme completo de los pre-mRNA. A fin de expresar las proteínas Vif, Vpr y Vpu, así como la poliproteína Env, todas las cuales se forman a partir de transcritos con un solo empalme, así como las poliproteínas Gag y Pol, que se traducen a partir del RNA genómico no empalmado, es necesario transportar RNA no del todo empalmados hacia el citoplasma. El transporte de los transcritos parcialmente empalmados se logra cuando Rev se enlaza a un sitio del RNA viral dentro del gen *env* que se conoce como elemento de respuesta a Rev (RRE). Entonces, el Rev enlazado al RNA interactúa con la maquinaria celular normal responsable de la exportación proteica a partir del núcleo celular para mediar el movimiento del RNA a través del poro nuclear. Al promover la traducción de las proteínas estructurales del virión y de algunas de las proteínas accesorias, Rev aumenta la expresión genética tardía que conduce de manera directa a una alta tasa de producción viral.

Rev promueve la exportación de transcritos no empalmados y parcialmente empalmado al citoplasma

En apariencia, la proteína accesoria Nef interfiere con el reconocimiento inmunológico de las células infectadas. Nef provoca la internalización y degradación de la proteína CD4, lo que probablemente evita la sobreinfección y contribuye a la liberación viral al prevenir la formación de complejos entre el receptor celular y los viriones recientemente sintetizados. Nef también provoca la regulación descendente de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) I de la superficie, que posiblemente evite el reconocimiento de las células infectadas por parte de los linfocitos T citotóxicos. Además, los viriones producidos en ausencia de la proteína Nef se encuentran al menos parcialmente bloqueados en algún paso antes de la integración. La combinación de estos efectos, y tal vez de otros, permite que la proteína Nef desempeñe una función patogénica principal en un individuo infectado.

Nef provoca la regulación descendente de CD4 para evitar la sobreinfección y también lleva a cabo la regulación descendente de MHC I a fin de interferir con el reconocimiento inmunitario

La proteína Vpu del VIH-1 parece representar dos papeles separados durante las fases finales de la infección. En ausencia de Vpu, la proteína Env forma complejos con CD4 en el retículo endoplásmico y no logra llegar a la membrana plasmática de la célula. Una de las funciones de Vpu es dirigir la destrucción de CD4 en el retículo endoplásmico para permitir la incorporación de Env en los viriones recién sintetizados. La segunda función de Vpu es promover la liberación de los viriones a partir de la célula infectada a través de un mecanismo desconocido.

Vpu dirige la destrucción de CD4 y la liberación de los viriones

La proteína Vpr es innecesaria para la replicación del VIH-1 en líneas de linfocitos T, pero se requiere para la replicación viral eficiente en monocitos/macrófagos. Se han sugerido diversos papeles posibles de Vpr en la replicación del VIH-1, incluyendo la transactivación moderada de las RTL del VIH-1, el aumento de la migración nuclear del complejo preintegración en las células indivisibles recién infectadas, la inhibición del establecimiento de una infección crónica, el estancamiento de células en la fase G2/M del ciclo celular y la inducción de células latentes a niveles elevados de producción viral. Además, la infección exitosa de células indivisibles tales como los macrófagos requiere de Vpr para permitir que el DNA viral recién sintetizado llegue al núcleo y se integre en el DNA celular.

Vpr promueve el transporte del complejo preintegración al interior del núcleo de células indivisibles

Vpr estanca las células en la fase G2/M del ciclo celular

El VIH-2 codifica Vpx en lugar de Vpu. Vpx es homólogo a Vpr y comparte las funciones de Vpr. Se han segregado las funciones de Vpr y Vpx del VIH-2, incluyendo el que el Vpr del VIH-2 mantiene la capacidad de inducir el estancamiento de G2, mientras que Vpx retiene la capacidad para potenciar la infección de células indivisibles tales como macrófagos.

El Vif (factor de infectividad viral) aumenta la infectividad de VIH-1 en linfocitos T primarios y en ciertas células "no permisivas" en cultivos. En ausencia de Vif, el virus no logra finalizar la trans-

cripción inversa en estos tipos de células. Las líneas celulares "permisivas" infectadas por mutantes deficientes en el gen *vif* producen cantidades normales de virus infecciosos. Una posible explicación para esta observación es que las células "permisivas" contienen un factor que puede servir de sustitutivo para la proteína Vif faltante. Así, una de las funciones de Vif puede ser extender el rango de hospedadores de VIH-1 a tipos de células que de otro modo no se infectarían. El Vif inhibe una enzima de edición del RNA, APOBEC3G (apolipoproteína B, un miembro del sistema inmunitario innato) que ocasiona la hipermutación del DNA del VIH después de la transcripción inversa.

Vif aumenta la eficiencia de la infección y la producción de virus

Además de esta compleja red de regulación se encuentra el hecho de que el promotor viral contiene elementos sensibles a factores específicos de transcripción celular. Esta observación podría ayudar a explicar por qué la producción viral en los linfocitos T CD4+ se aumenta enormemente al activarse las células. Es claro que el desenlace de una infección por VIH-1 está determinado por la interacción compleja de un enorme número de factores distintos.

La activación de los linfocitos T CD4+ aumenta la producción viral

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

CÁPSULA CLÍNICA

La infección primaria en el SIDA varía de asintomática a una enfermedad similar a la mononucleosis infecciosa con hasta unas cuantas semanas de fiebre, malestar, artralgias y erupciones. Después sigue un largo periodo asintomático (en general de años) después del cual surge la enfermedad, SIDA. Los hallazgos progresivos directamente debidos al virus son emaciación, diarrea y degeneración neurológica. El efecto del virus sobre el sistema inmunitario ocasiona una enorme variedad de infecciones oportunistas virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias cuyos hallazgos son iguales o peores que aquellos que se observan en pacientes que no padecen SIDA.

EPIDEMIOLOGÍA

El SIDA se reconoció por primera vez en EUA en 1981, cuando se evidenció que un número inusitado de cánceres raros de la piel (sarcoma de Kaposi) e infecciones oportunistas estaban presentándose entre varones homosexuales. Se encontró que estos pacientes presentaban una reducción notable en linfocitos T CD4+ y que estaban abiertos a un amplio rango de infecciones oportunistas normalmente controladas por un sistema inmunitario intacto. Se encontró que la enfermedad progresaba de modo inexorable a un desenlace fatal y, de manera inicial, se identificó en varones homosexuales, hemofílicos que recibían factores de coagulación derivados de la sangre y usuarios de drogas inyectadas.

Se identificó por primera vez entre varones homosexuales, hemofílicos y farmacodependientes

Estudios serológicos retrospectivos con muestras que se guardaron a partir de pacientes de diversos estudios indican que las infecciones por VIH-1 ya estaban sucediendo en África en la década de 1950-1959 y en EUA en la de 1970-1979. En 1985, se encontró que el VIH-2 era endémico en ciertas partes de África occidental y que provocaba el SIDA. Hasta el momento, este virus se ha visto relativamente limitado en términos geográficos, aunque se han presentado infecciones por VIH-2 en el hemisferio occidental.

El VIH-2 es endémico en África occidental

Transmisión

El virus de VIH se transmite entre humanos de tres maneras: sexual, perinatal o vertical, y por exposición a sangre infectada o productos contaminados derivados de la misma. Se ha demostrado que el virus se presenta en concentraciones particularmente elevadas en semen y secreciones cervicales y la mayoría de los casos son el resultado del contacto sexual, tanto homosexual como heterosexual. El contacto heterosexual es la principal vía de transmisión a nivel mundial. La infección se ve facilitada por lesiones en las superficies epiteliales, lo que proporciona un acceso directo a los tejidos subyacentes o al torrente sanguíneo. La relativa fragilidad de la mucosa rectal y el gran número de contactos sexuales son factores probables que contribuyen al predominio de la enfermedad entre varones homosexuales promiscuos. El VIH-1 se transmite por contacto heterosexual a las mujeres por vía vaginal o cervical, a pesar de barreras naturales tales como las capas multicelulares de células epiteliales escamosas de la mucosa vaginal y de la actividad antimicrobiana de las secreciones cervicovaginales.

El riesgo de transmisión aumenta aún más con la disrupción de la integridad de la mucosa vaginal a causa del coito seco o traumático, así como por otras enfermedades infecciosas e inflamatorias. Una vez que el virus se deposita en la mucosa vaginal, también puede traspasar la capa mucosa vaginal y probablemente llegar a las proyecciones dendríticas de células de Langerhans seguido de la infección de células submucosas tales como macrófagos, linfocitos T y células dendríticas. La transmisión parece ser más eficiente de varones a mujeres, pero es evidente que se ha documentado el caso inverso. La probabilidad de transmisión de VIH por acto sexual no protegido se estima en 0.0003 a 0.0015. El riesgo de transmisión perinatal de una madre infectada a su bebé se ha estimado en un rango de 15 a 40% (promedio alrededor de 30%) sin terapia antirretroviral. La transmisión de madre a hijo puede suceder antes del parto (por vía transplacentaria), intraparto (a través del canal del parto) y posparto (a través de la leche materna). Es importante señalar que la terapia antirretroviral durante el embarazo puede reducir el riesgo de transmisión de VIH-1 de madre a hijo en forma significativa.

Transmisión sexual y por exposición a líquidos infecciosos

La transmisión perinatal puede presentarse con facilidad

La propagación del VIH-1 en cultivos celulares y la caracterización de los antígenos virales permitieron el desarrollo de procedimientos eficaces de prueba para la detección de una infección por VIH. Estos análisis eliminaron casi por completo el riesgo de transmisión por transfusión sanguínea; en la actualidad, las pruebas a donadores y el uso de factores de coagulación recombinantes o tratados en forma especial prácticamente han eliminado estas fuentes de infección. Hasta que las pruebas serológicas para la detección de la infección se volvieron disponibles en 1985, es probable que más de 10 000 casos de SIDA se hayan adquirido en EUA a través de transfu-

siones sanguíneas y cerca de 80% de los hemofílicos tratados con factores de coagulación derivados de reservas de sangre adquirieron la infección. En la actualidad, la transmisión por sangre infectada se asocia sobre todo con farmacodependientes que comparten agujas y jeringas y ésta ha sido una fuente creciente de la enfermedad. En algunas áreas del mundo, la seroprevalencia de positividad de VIH entre los usuarios de drogas inyectadas incluso ha llegado a 70%.

Las pruebas de reservas de sangre redujeron el riesgo

Los farmacodependientes a sustancias intravenosas se encuentran en un riesgo extremo

La transmisión de la infección a profesionales de la salud después de pinchazos accidentales con agujas potencialmente infectadas es muy inusual (mucho menor de 1%), quizá porque la cantidad de virus infecciosos en la sangre de una persona infectada es pequeño y porque se requieren de volúmenes mayores o de una exposición repetida para que se presente una posibilidad significativa de infección. No obstante, se ha dado la transmisión a partir de exposición tanto clínica como de laboratorio y se necesita de cuidado extremo al manejar agujas, objetos punzocortantes y demás. Debido a la fragilidad del virus y de la necesidad de contacto directo entre mucosa y sangre es imposible que el virus se transmita a través del contacto no sexual cotidiano con individuos infectados o a través de vectores insectos. Es interesante que el virus se ha detectado en saliva, lágrimas, orina y leche materna. Con la posible excepción de la leche materna, no se ha demostrado que estas fuentes sean infecciosas. Se considera que la leche materna es la vía principal de transmisión vertical del VIH-1 en los países en desarrollo.

Los pinchazos accidentales en los profesionales de la salud hace obligatorio el cuidado extremo para la prevención

Se excreta en la leche materna y puede infectar a bebés que se amamantan

Incidencia

Para finales de 2007, 33.2 millones de personas vivían con VIH a nivel mundial, 2.5 millones de personas acababan de infectarse con VIH y 2.1 millones de personas habían fallecido por SIDA en todo el mundo. De los 33.2 millones que vivían con VIH/SIDA en todo el mundo, 30.8 millones eran adultos (15.4 millones de mujeres) y 2.5 millones eran niños. Aunque África subsahariana cuenta con 67% de todas las personas infectadas por VIH-1 de todo el planeta, en 2007 el sur de África compartió la desproporcionada carga de infección por VIH y de muertes relacionadas con SIDA de 35 y 38%, respectivamente. Una de las tendencias más notables de la epidemia de VIH es que 45% de las personas infectadas se encuentran entre los 15 y los 24 años de edad. Para finales de 2003, alrededor de un millón de personas (entre 1 039 000 y 1 185 000) vivían con VIH/SIDA en EUA, incluyendo 47% afroamericanos, 34% caucásicos, 17% de origen hispano y cerca de 1% de isleños asiáticos/pacíficos y nativos norteamericanos. Los varones representaron 74% de la población infectada por VIH, y más de un millón y medio de personas ha muerto por VIH/SIDA. Entre 2002 y 2006 la epidemia de VIH se estabilizó en EUA. Las tasas máximas de prevalencia (47%) se han encontrado entre varones homosexuales, seguidas de contacto heterosexual de alto riesgo (27%), farmacodependientes de sustancias intravenosas (22%) y de aquellos infectados por contacto sexual entre varones y uso de fármacos inyectados (5%). En 2006, se reportaron 56 300 casos nuevos de infección por VIH-1 en EUA. En ciertas áreas de EUA, se encontró que 40 a 60% de los varones homosexuales que asistían a clínicas de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual estaban infectados.

La epidemiología de la infección por VIH está cambiando en EUA a medida que la pandemia evoluciona y se comprenden de manera más generalizada las modalidades de transmisión. Están aumentando los números y proporciones de casos de transmisión heterosexual, relacionados con el abuso de drogas, o ambos, en especial entre personas pobres y minorías raciales en desventaja. Es posible que las tasas de presencia de anticuerpos en prostitutas sean de hasta 40%, dependiendo, en parte, del grado asociado de abuso de fármacos intravenosos. En términos generales, las tasas de prevalencia entre la población heterosexual son menores a 1%, pero han ido en aumento. En 1985, en EUA, sólo 7% de los casos de SIDA se presentaba en mujeres; para 2006, el promedio había aumentado a 26%. Cerca de 2 000 neonatos se infectaban por VIH en forma perinatal por año, pero este número ha descendido de manera significativa debido a que más mujeres reciben terapia antirretroviral durante el embarazo. Ahora, los pacientes negros dan cuenta de 50% de los casos, excediendo el porcentaje de varones blancos no hispanos.

Las tasas de prevalencia han cambiado con el tiempo, con un aumento de casos entre mujeres y grupos minoritarios en desventaja económica

En contraste con la situación en EUA y Europa occidental, la transmisión heterosexual es la vía primaria de transmisión en África y Asia, donde existe una distribución aproximadamente equitativa de la infección y la enfermedad entre ambos sexos. Es posible que esto se deba a la alta incidencia de lesiones genitales ulcerativas que se reportan en esta área a causa de otras enfermedades de transmisión sexual. Estas lesiones facilitan el paso del virus al interior de los tejidos de otras personas durante el coito. En Europa central y oriental, donde existe una epidemia emergente, el factor de riesgo más común es el uso de drogas intravenosas.

Varones y mujeres con casi las mismas tasas de infección en África y Asia

Se ha informado de la presencia del SIDA en más de 150 países. La enfermedad continúa propagándose con rapidez en África y Sudamérica. Tan sólo en África subsahariana hay 25 millones de personas infectadas y se presentan cuatro millones de casos nuevos por año. En algunos países de África, 25% de la población y hasta 60% de las mujeres son VIH-positivas. Hasta hace poco, el Lejano Oriente tenía pocos casos, pero ahora existe una propagación epidémica, en especial el Asia del sur y sureste (India, Sur de China, Birmania, Tailandia, Camboya, Vietnam y Malasia). En India y China hay más de 2.4 millones y 700 000 pacientes con SIDA, respectivamente, y la frecuencia de casos nuevos aumenta de manera significativa cada año. La infección por VIH-2 se encuentra sobre todo en el oeste de África y se difunde por transmisión heterosexual. No obstante, la infección por este virus se ha informado en Europa oriental en varones homosexuales, usuarios de drogas inyectadas, receptores de transfusiones y varones hemofílicos. Por ejemplo, en Rusia hubo 940 000 casos de SIDA a finales de 2007 y una tasa de prevalencia de VIH de 1.1% entre adultos.

Cada vez más generalizado en África, Sudamérica y partes de Asia

Clades y distribución geográfica del VIH

Con base en su variación genética, se han desarrollado tres clases de VIH-1 a lo largo del mundo, incluyendo M (principales), O (externas) y N (nuevos). Sin embargo, la clase M da cuenta de más de 90%

de todos los casos de VIH-1 en todo el mundo y se divide en diversos subtipos o **clades**, incluyendo A a H y recombinantes. Además, la distribución demográfica de individuos infectados por clades particulares se está volviendo heterogénea con el progreso de la pandemia. No obstante, diversas clades predominan en regiones específicas, incluyendo la clade B (América, Europa y Australia), la clade C (India y Sudáfrica), la clade E (sureste de Asia) y la mayoría de clades principales y recombinantes (África). Entre las clades que circulan en todo el mundo, la clade C se encuentra en más de 50% de las personas infectadas por VIH-1. La variación entre clades en el gen de la envoltura se encuentra en un rango de 20 a 30%, mientras que la variación dentro de la clade es de 10 a 15%. También hay cierto debate en cuanto a que ciertas clades pudiesen tener un mayor riesgo de transmisión y progresar al SIDA con mayor velocidad que otras. Comprender la inmunopatogénesis de las clades emergentes de VIH-1 es la clave al desarrollo de una vacuna.

La clase M es la más común

La clade o subtipo B se encuentra en EUA

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la infección por VIH-1 es muy compleja, pero es probable que los siguientes factores sean de importancia en el proceso que ocasiona la enfermedad.

Infección

El blanco inicial del VIH-1 son la molécula CD4 y el receptor de quimiocinas (CCR5), en particular los que se encuentran sobre la superficie de monocitos/macrófagos y linfocitos T auxiliares CD4+. El virus también puede infectar otras células humanas que expresan CD4 y CXCR4, así como un amplio rango de células negativas para CD4, incluyendo el epitelio renal y gastrointestinal y astrocitos cerebrales. Se desconoce el mecanismo de infección de células que no contienen CD4, pero es posible que implique otros receptores o la fusión con células ya infectadas por VIH, quizá a través de los receptores de quimiocina. El VIH-1 con fenotipo R5 se transmite de manera predominante de forma tanto horizontal como vertical. Es muy probable que el primer tipo celular infectado sean macrófagos o células de Langerhans a través de CD4 y CCR5. El virus se multiplica en los macrófagos y es posible que estas células funcionen como reservorio para la expansión continua de la infección a otros tipos celulares, en especial a los linfocitos T CD4 (las células blanco principales) mediante fusión célula a célula, que permite que el virus se propague con exponerse al anticuerpo neutralizante. Existe la posibilidad de que los macrófagos infectados participen en el franqueo de la barrera hematoencefálica, permitiendo una mayor exposición del sistema nervioso central (SNC). Aunque las alteraciones intestinales y del SNC son una parte prominente del SIDA desarrollado por completo, no queda claro si son el resultado directo de la infección de estas células y si se encuentran mediadas por citocinas de macrófagos y linfocitos T infectados. Al principio de la infección, el fenotipo predominante del VIH-1 es R5 en personas infectadas, mientras que en las etapas tardías de la infección, el VIH-1 se convierte en X4, que replica los linfocitos T CD4 de manera más eficaz, produciendo efectos citopáticos.

Los blancos principales son células portadoras de CD4, pero también pueden infectarse otros tipos de células

Estudios cinéticos de los cambios en la carga viral con terapia antiviral demostraron que la vida media del VIH en plasma es de 5 a 6 horas y que se producen aproximadamente 10 000 millones de partículas de VIH cada día en un individuo infectado. En otras palabras, más de 50% de la carga viral medida en cualquier día dado se ha producido en las últimas 24 horas. Debido a que 99% de la carga viral se produce por células infectadas dentro de las últimas 48 a 72 horas, el recambio celular debe ser de velocidad equivalente. De hecho, cuando se hacen estudios cinéticos similares de los cambios en los conteos de linfocitos CD4, se estima que se producen hasta mil millones de linfocitos CD4 al día en respuesta a la infección y que la vida media de estas células es de tan sólo 1.6 días.

Recambio rápido de linfocitos CD4+ durante la infección

Latencia clínica

Se presenta un largo periodo asintomático después de la infección por VIH (latencia clínica) a pesar de la replicación viral activa dentro del hospedador. Existen diversos factores que pueden finalizar el largo periodo de latencia clínica del VIH-1. Hay mutaciones durante la replicación viral que parecen potenciar la inducción de formas virulentas del virus, con mayor capacidad citopática y tropismos celulares alterados. Así, las formas mutadas de VIH-1 aisladas de etapas posteriores de la enfermedad infectan a un rango más amplio de tipos celulares y crecen con mayor velocidad que aquellas aisladas durante el periodo asintomático. De manera inicial, se creyó que ocurría poca o ninguna replicación viral durante este periodo latente, pero estudios de los ganglios linfáticos de individuos con enfermedad temprana asintomática han revelado reacciones inmunológicas intensas dentro del tejido linfoide en etapas tempranas de la enfermedad. Esto implica que el sistema inmunitario es capaz de controlar el virus hasta cierto grado al inicio del curso de la enfermedad, capacidad que se pierde más adelante a medida que la enfermedad progresa con el tiempo. La **figura 18-5** muestrea los cambios temporales en carga viral, las respuestas inmunitarias anti-VIH y el total de recuentos de linfocitos T CD4 durante las diferentes etapas de la infección por VIH.

Cierto control inmunitario del virus durante el periodo de latencia clínica que se pierde más adelante

Estudios recientes de infección por VIH han mostrado que el nivel de virus libres en plasma aumenta en relación directa con la etapa de la enfermedad. Los individuos que padecen las etapas iniciales de la enfermedad tienen menos de 10 viriones infecciosos por mililitro de plasma, mientras que aquellos en las etapas tardías presentan entre 100 y 1 000/mL. Estos estudios implican que la replicación viral aumenta durante las etapas tardías de la enfermedad a causa de mutaciones más virulentas, que el sistema inmunitario ha perdido la capacidad de depurar los virus libres a medida que la enfermedad progresa, o ambas cosas.

El nivel de viremia en plasma se correlaciona de manera directa con la progresión de la enfermedad

Deficiencia inmunitaria

El defecto inmunológico principal en el SIDA es el resultado de la reducción en el número y efectividad de los linfocitos T auxiliares-inductores CD4+, tanto en cantidades absolutas como en relación con los linfocitos T supresores CD8+. Esto se debe a que el virus mata a los linfocitos T CD4+ de manera directa, pero es posible que también existan otros factores involucrados. Incluyen la muerte secundaria de células no infectadas (espectadoras) durante la fusión

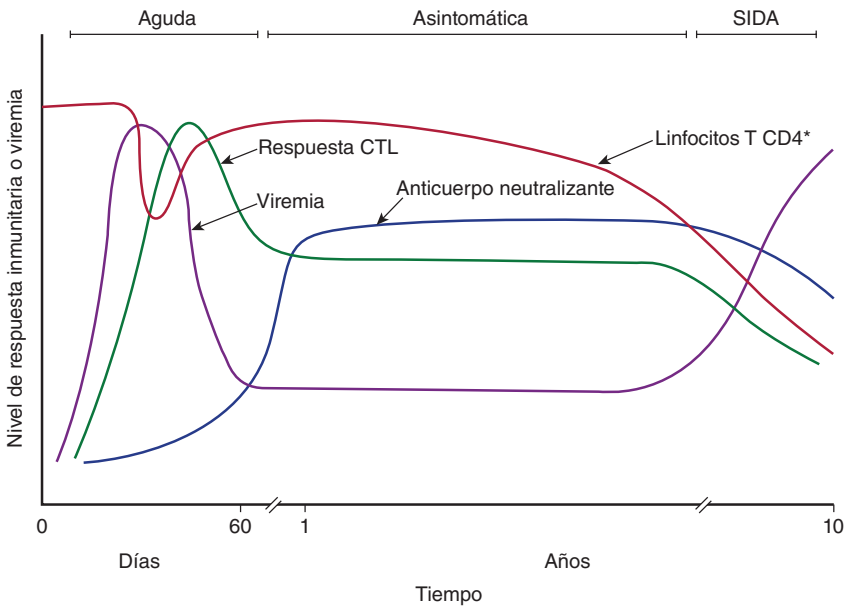


FIGURA 18-5. Cambios temporales en carga viral, respuestas inmunitarias anti-VIH y conteos totales de linfocitos T CD4 durante las diversas etapas de la infección por VIH.

celular, procesos autoinmunológicos que conducen a la eliminación de los linfocitos T CD4+ a causa de opsonofagocitosis y citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC) dirigida en contra de la gp120 expresada en la superficie de los linfocitos CD4+. También existen defectos funcionales en los linfocitos T CD4+ que afectan la producción de linfocina y que conducen a la inhibición de algunas funciones macrófagas.

La deficiencia inmunitaria se relaciona con la reducción en el número y funciones normales de los linfocitos T CD4+

Así, los efectos sobre los linfocitos T CD4+ conducen a una insuficiencia generalizada de las respuestas inmunitarias mediadas por células, pero también existe un efecto sobre la producción de anticuerpos a causa de la activación policlonal de los linfocitos B que posiblemente se encuentra asociada con otras infecciones virales de estas células. Esto abruma la capacidad de los individuos infectados para responder a antígenos específicos. El resultado final de estos procesos es una alteración del equilibrio inmunitario que puede dar lugar a malignidades así como a la susceptibilidad de los pacientes con SIDA a un rango de infecciones oportunistas de tipo viral, fúngico y bacteriano.

Los individuos infectados se encuentran susceptibles a otras infecciones y malignidades

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

En 1993, la definición de SIDA de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) afirmaba que todos los pacientes VIH positivos que tuvieran recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 200/mm^3 o menos de 14% de linfocitos T totales padecían la enfermedad. Por lo general, la infección inicial por VIH es asintomática, aunque en algunos casos se desarrolla una enfermedad tipo mononucleosis entre 2 y 4 semanas después de la infección, con una duración de alrededor de 2 a 6 semanas. Es posible que esta enfermedad exhiba cualquiera o todas las siguientes manifestaciones: fiebre, malestar, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, artralgias y erupciones cutáneas. En ocasiones, también se presenta una meningitis aséptica leve. Sea o no que se presenten estas manifestaciones tempranas de la infección, el virus invade de manera rápida, persiste y se integra al genoma de algunas células hospedadoras, con lo que el individuo queda infectado de por vida.

La infección es vitalicia

La infección inicial se sigue de un periodo asintomático que, en la mayoría de los casos, prosigue durante años antes de que la enfermedad se vuelva evidente desde el punto de vista clínico. Durante este tiempo, el virus puede aislarse a partir de la sangre, el semen u otros líquidos y tejidos corporales. Cerca de 50% de los individuos infectados desarrolla una patología significativa dentro de los 10 años siguientes a la infección y el número crece a partir de ese punto. Se espera que casi todas las personas infectadas por VIH desarrollen algunos de los aspectos clínicos de la enfermedad al paso del tiempo, aunque se han documentado extensamente algunos pacientes que no muestran un progreso de la enfermedad a largo plazo (más de 10 años). Cerca de 5% de los individuos infectados sin tratamiento no muestran reducciones en los conteos de linfocitos CD4 a lo largo de un periodo mayor a los 10 años pero, a la larga, muchos de estos individuos empiezan a exhibir un progreso de la enfermedad. Desde finales de la década de 1990-1999, los aumentos en diagnósticos tempranos en combinación con las más agresivas terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en EUA han reducido las infecciones oportunistas de manera enorme y han demorado el progreso hacia la muerte (**figuras 18-6, 18-7**).

La progresión al SIDA es altamente variable entre individuos

A medida que la enfermedad progresa en individuos no tratados, disminuye el número de linfocitos T CD4+. Hay una creciente inmunodeficiencia y las infecciones oportunistas se vuelven más frecuentes, graves y difíciles de tratar. Uno de los mejores indicadores de la gravedad del SIDA es el número absoluto de linfocitos T

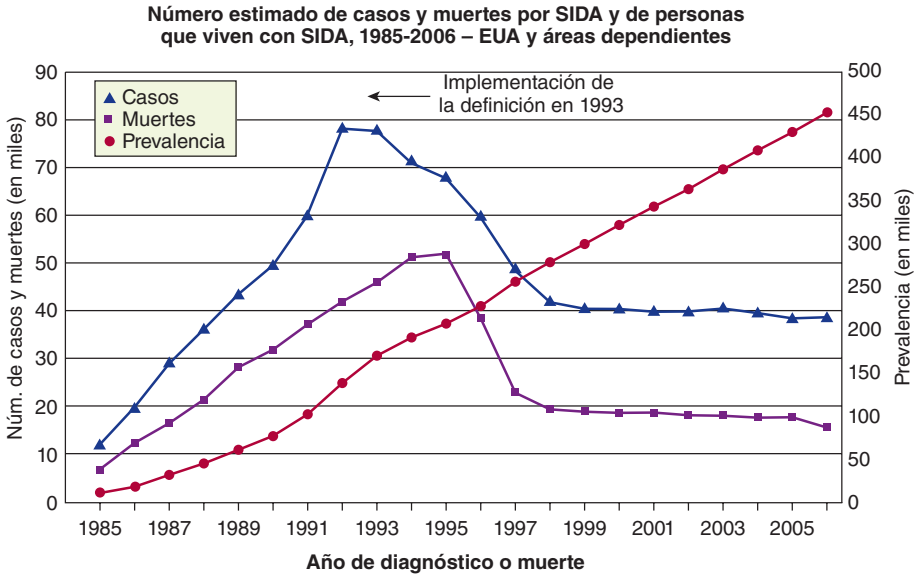

Número estimado de casos y muertes por SIDA y de personas que viven con SIDA, 1985-2006 – EUA y áreas dependientes
Casos
Muertes
Prevalencia
Implementación de la definición en 1993
Núm. de casos y muertes (en miles)
Prevalencia (en miles)
Año de diagnóstico o muerte

FIGURA 18-6. Número estimado de casos y muertes por SIDA y de personas que viven con SIDA, 1985-2006. (De AIDS Surveillance Trends, HIV/AIDS Statistics and Surveillance Center for Disease Control and Prevention, 2008.)

CD4+. Aquellos individuos con SIDA manifiesto casi siempre tienen menos de 200 linfocitos T CD4+/mm^3 de sangre (normal = 800 a 1 200/mm^3), aunque las infecciones oportunistas pueden presentarse con conteos de linfocitos T CD4+ mayores a los 200/mm^3.

Los individuos con SIDA manifiesto por lo normal tienen menos de 200 linfocitos CD4+/mm^3

Los pacientes con SIDA declarado sin tratamiento experimentan un amplio rango de infecciones dependiendo de la gravedad de su deficiencia inmune y de los organismos oportunistas en su flora normal o con los que entran en contacto (**cuadro 18-3**). Debido a esto, es posible que algunas de las manifestaciones clínicas del SIDA varíen según la localidad; por ejemplo, la histoplasmosis diseminada era una complicación común en el Medio Oeste de EUA, como lo era la toxoplasmosis diseminada en Francia; estas infecciones son poco comunes en áreas en que las enfermedades no son endémicas.

La diversidad y localización anatómica de la infección varían entre pacientes y cualquier paciente único puede padecer diversas infecciones. La infección más habitual es la neumocistosis y cerca de 50% de los pacientes con SIDA que no reciben terapia anti-VIH o profilaxis para la neumocistosis desarrollan neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En el pasado, cerca de 25% de todos los pacientes con SIDA desarrollaban sarcoma de Kaposi, pero el número de casos ha estado disminuyendo en EUA a pesar de los números crecientes de casos de SIDA. La explicación aparente es que el sarcoma de Kaposi se debe a un agente transmitido distinto del VIH, el herpesvirus asociado con sarcoma de Kaposi (KSHV). La diseminación de este organismo ha disminuido a medida que se reduce la conducta sexual de alto riesgo, en especial entre varones homosexuales. La enfermedad a causa de las micobacterias del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* es común y los pacientes que padecen SIDA también son susceptibles a infecciones por *Mycobac-*

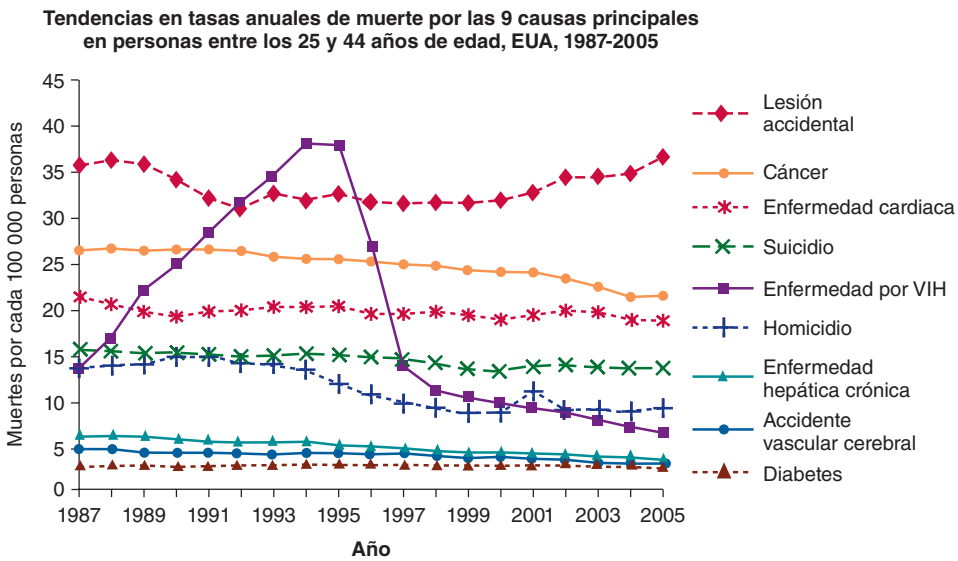


FIGURA 18-7. Tendencias en tasas anuales de muerte por cada 100 000 personas por causas principales de muerte en personas entre los 25 y los 44 años de edad, EUA, 1987-2005. (HIV Mortality Report, HIV/AIDS Statistics and Surveillance Center for Disease Control and Prevention, 2008.)

CUADRO 18-3	Infecciones oportunistas y malignidades comunes en pacientes con SIDA no tratado
Protozoarias	
Toxoplasmosis	
Infección por *Isospora belli*	
Criptosporidiosis	
Fúngicas	
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*	
Criptococosis	
Candidiasis	
Histoplasmosis (diseminada)	
Coccidioidomicosis (diseminada)	
Micobacterianas	
Mycobacterium tuberculosis (tuberculosis diseminada, en especial extrapulmonar)	
Infecciones por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*	
Virales	
Herpes simple mucocutáneo persistente	
Retinitis o infección gastrointestinal o diseminada por citomegalovirus	
Varicela zóster; persistente o diseminada	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC)	
Malignidades oportunistas	
Sarcoma de Kaposi	
Linfoma	

terium tuberculosis. La candidiasis oral y esofágica a causa de infección por *Candida albicans*, así como la meningitis por *Cryptococcus* son infecciones fúngicas comúnmente observadas. Las infecciones mucocutáneas progresivas persistentes por herpes simple y herpes zóster son usuales. La coriorretinitis por citomegalovirus (CMV) es una de las infecciones oportunistas más habituales y puede ocasionar ceguera unilateral o bilateral. También se ha observado infección diseminada por CMV y los pacientes presentan fiebre y compromiso de órganos viscerales (p. ej., gastrointestinales).

La neumocistosis, candidiasis, micobacteriosis y CMV son comunes

Las infecciones oportunistas específicas se asocian con niveles distintos en conteos de linfocitos T CD4+; por ejemplo, las pulmonías fúngicas y tuberculosas pueden presentarse con conteos de linfocitos T CD4+ entre 200 y 500/mm^3, mientras que las enfermedades ocasionadas por CMV y el complejo *M. avium-intracellulare* se observan casi exclusivamente en aquellos pacientes con conteos inferiores a los 50 a 100 linfocitos/mm^3.

La retinitis por CMV y la diseminación micobacteriana normalmente se presentan con recuentos extremadamente bajos de CD4+

A medida que la sobrevivencia de los pacientes con SIDA se prolonga a causa de las terapias con los fármacos más tempranos, un número creciente de pacientes desarrolla las manifestaciones neurológicas de la enfermedad y neoplasmas linfoides, en especial linfomas no Hodgkin. El VIH es un virus neurotrópico y se puede aislar a partir del líquido cefalorraquídeo de 50 a 70% de los pacientes. Es posible que el compromiso del SNC sea asintomático, pero muchos pacientes desarrollan patologías neurológicas subagudas que producen síntomas clínicos que varían de disfunciones cognitivas leves a demencia extrema; por lo general, la primera señal de enfermedad es la pérdida de funciones cognitivas complejas. Puede presentarse una progresión a pérdida grave de memoria, depresión, convulsiones y coma. La atrofia cerebral que primordialmente afecta a la sustancia blanca de la corteza se puede demostrar por medio de tomografías computarizadas o imágenes por resonancia magnética. En términos histológicos, se observa la vacuolización focal del tejido cerebral afectado con infiltración perivascular de macrófagos. Se presentan células multinucleares gigantes con formación de sincitios alrededor de los infiltrados perivasculares. Por lo general, no se presentan síntomas neurológicos sino hasta que los recuentos de linfocitos T CD4+ se encuentran por debajo de los 200/mm^3.

El VIH también es neurotrópico y puede conducir a la demencia

El espectro de enfermedades en África se asemeja en muchos sentidos al que se presenta en el mundo occidental, pero muchos más pacientes exhiben adelgazamiento extremo y diarreas intratables, lo que se conoce como **síndrome de emaciación**. La tuberculosis también se presenta de manera mucho más común en los pacientes africanos que padecen SIDA, lo que refleja la mayor incidencia de la enfermedad en la población general. Inicialmente la tasa de mortalidad a dos años en personas con SIDA, una vez establecida por completo la enfermedad, era de 75% y casi todos fallecían a causa de infecciones o neoplasmas oportunistas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SIDA se confirma más comúnmente mediante la demostración del anticuerpo al virus o sus componentes. Las pruebas iniciales de detección se llevan a cabo mediante el uso de lisados virales totales como antígenos meta en pruebas de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (EIA). Estos análisis tienen un alto grado de sensibilidad, pero a causa de la ocurrencia de falsos positivos, todas las pruebas EIA positivas necesitan confirmarse. La prueba de confirmación es el análisis de Western blot, que detecta anticuerpos a proteínas específicas del VIH. En este procedimiento, las proteínas de VIH se separan mediante electroforesis, se transfieren a papel de nitrocelulosa y se incuban con suero del paciente; el anticuerpo que se une a las proteínas individuales se detecta mediante suero antiglobulina humana (suero de anticuerpos contra globulinas humanas) etiquetado con enzimas (**figura 18-8**). El suero de los pacientes infectados contiene anticuerpos que reaccionan con las glucoproteínas de la envoltura, con las proteínas del núcleo viral o con ambas. Las pruebas elaboradas con VIH-1 detectan anticuerpos en 60 a 90% de los pacientes infectados por VIH-2. La FDA también ha aprobado pruebas rápidas de anticuerpos anti-VIH que se pueden utilizar en entornos tanto clínicos como no clínicos y que pueden ayudar a franquear algunas de las barreras que obstaculizan el diagnóstico temprano; se trata de pruebas que se interpretan de manera visual y que no requieren de instrumentación. Al igual que el análisis EIA, todas requieren de confirmación en caso de resultar positivas. En estas pruebas rápidas, los antígenos VIH se adhieren a la membrana de prueba y si hay anticuerpos anti-VIH presentes en la muestra sometida a prueba, se unen con el antígeno adherido. El reactivo colorimétrico que se proporciona en el estuche de prueba se une con estas inmunoglobulinas y se detecta en forma visual.

El EIA detecta anticuerpos

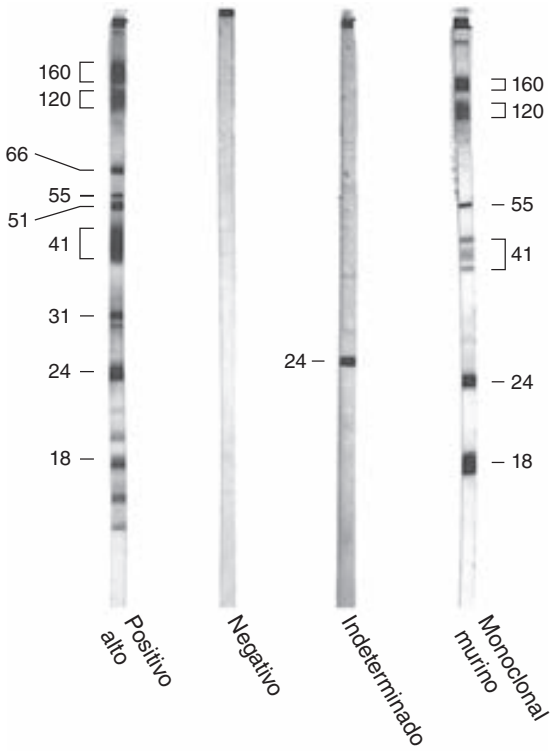


FIGURA 18-8. Detección de anticuerpos contra VIH-1 por Western blot. Observe que el suero "positivo alto" exhibe anticuerpos anti-VIH en contra de las glucoproteínas de envoltura de 160, 120 y 41 kilodaltones (kDa), de las proteínas Gag (del núcleo viral) de 24 y 17 kDa y de otras proteínas del VIH (55 y 51 kDa). El suero "indeterminado" exhibe anticuerpos únicamente en contra de la proteína Gag (del núcleo viral) de 24 kDa. La transferencia con suero monoclonal murino es un control positivo y contiene anticuerpos en contra de antígenos anti-VIH esenciales. Una muestra positiva debe exhibir anticuerpos en contra tanto de las proteínas de la envoltura como de las proteínas Gag o contra ambas proteínas de envoltura (41 y 120/160 kDa).

Las pruebas rápidas de VIH detectan anticuerpos contra el VIH y no requieren de instrumentación

El Western blot se utiliza como confirmación

La combinación de las pruebas EIA y Western blot ofrece un alto grado de especificidad a los resultados de prueba, pero un anticuerpo no se puede detectar por medio de estos procedimientos en las primeras dos a cuatro semanas posteriores a la infección. Durante este periodo, el individuo puede contagiar la infección a otras personas mediante el contacto sexual o la donación de sangre. Cerrar esta brecha de detección es de especial importancia para la protección de productos sanguíneos para transfusiones. Aunque durante este tiempo el virus puede desarrollarse en cultivos celulares mixtos de linfocitos, los métodos son poco prácticos y pueden no dar resultados positivos durante un mes. Enfoques más prácticos incluyen análisis basados en ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para DNA o RNA de VIH en plasma y el análisis del DNA de cadena ramificada (bDNA). Estas pruebas también son de utilidad para evaluar los beneficios de la terapia antiviral, así como para determinar si los lactantes nacidos de madres seropositivas están infectados o sencillamente están exhibiendo anticuerpos transplacentarios pasivamente transmitidos.

La viremia precede la presencia de anticuerpos por 2 a 4 semanas

La cuantificación del RNA de VIH en plasma representa un papel de especial importancia en el manejo de la enfermedad. Por ejemplo, si el número de copias de RNA de VIH de un paciente se eleva durante la terapia o no presenta una disminución a niveles bajos (p. ej., menos de 50 copias/mL), esto indica que la eficacia antiviral del fármaco es inadecuada. La explicación más probable es una resistencia mutacional ya sea preexistente o bien desarrollada durante el tratamiento. Otras explicaciones a considerarse incluyen la falta de acatamiento del paciente y dosis inadecuadas.

Las pruebas PCR y bDNA se utilizan para cuantificar la viremia plasmática y para evaluar la eficacia de los medicamentos

TRATAMIENTO

De inicio, para el tratamiento de la infección por VIH sólo se encontraban disponibles los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH y se halló que no resultaban beneficiosos para los pacientes infectados. Se desarrollaron nuevos inhibidores que se dirigían principalmente contra la transcriptasa inversa y la proteasa. En la actualidad, hay seis clases de sustancias antirretrovirales, incluyendo inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PI) y el inhibidor de la fusión gp41 (enfuvirtida). Hace poco se aprobaron dos clases de fármacos nuevos, los inhibidores CCR5 (maraviroc) y los inhibidores de la integrasa (raltegravir). Estos inhibidores se utilizan en una terapia de combinación (al menos tres inhibidores distintos) que se conoce como terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La recomendación actual es utilizar una base de dos NRTI (en cualquier número de combinaciones) con un tercer antiviral que puede ser un NNRTI o un inhibidor de la proteasa. Otros medicamentos antivirales, en especial los inhibidores del ingreso del VIH-1 y aquellos que se dirigen en contra de las proteínas reguladoras y accesorias del VIH-1, están en desarrollo. Las características actuales de los agentes anti-VIH representativos actuales se resumen con mayor detalle en el capítulo 8. Los avances recientes en la terapéutica han desacelerado el progreso de la enfermedad. La terapia de combinación, con la inclusión de los inhibidores de la proteasa del VIH, parece ser responsable de mejorías espectaculares en muchos pacientes, pero es posible que su toxicidad o desarrollo de resistencias limite su utilidad a largo plazo. La progresión del SIDA se ha vuelto mucho menos común desde el advenimiento de la TARGA. No obstante, la supresión exitosa del VIH por medio de la TARGA puede reconstituir el número de linfocitos T CD4 que ocasionan una respuesta inflamatoria conocida como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Algunas coinfecciones comunes que pueden verse exacerbadas por el SIRI son micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, retinitis por CMV, meningitis criptocócica, hepatitis B y hepatitis C.

Se utilizan combinaciones de medicamentos en el tratamiento

Iniciación del tratamiento

Debido a que la replicación viral sucede a un ritmo fenomenal, lo más racional parecería ser iniciar el tratamiento tan pronto se detecte la infección. No obstante, consideraciones acerca de la toxi-

cidad, desarrollo de resistencias, calidad de vida, costo y deseos del paciente son determinantes adicionales de extrema importancia. Aunque estas cuestiones puedan suscitar debates relacionados con la intervención temprana, existe un consenso en cuanto a que la terapia de combinación tiene beneficios limitados cuando se inicia en pacientes infectados con recuentos de CD4+ mayores a 500/mm^3. En la infección aguda primaria (síndrome retroviral agudo), diversos estudios sugieren una mejoría significativa a corto plazo en indicadores virológicos e inmunológicos en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Sin embargo, la replicación viral se reinicia después de la interrupción de la terapia antirretroviral, incluso después de periodos prolongados de supresión viral e incrementos en respuestas VIH-1 específicas de linfocitos T CD4 y CD8. Debido a esto, no hay un consenso actual en cuanto al tratamiento de la infección aguda primaria. Aún así, se han establecido ampliamente los beneficios de la TARGA en las infecciones crónicas por VIH. Debido a que las terapias actuales tienen pocas probabilidades de erradicar la infección por VIH-1, es casi seguro que la mayoría de los pacientes continúen con la terapia de por vida. Hay un acuerdo generalizado con la recomendación del *Department of Health and Human Services* (DHHS; Departamento de Salud y Servicios Humanos) de EUA que la TARGA debería iniciarse en todos los pacientes con enfermedades o sintomatología graves definitorias de SIDA, así como en pacientes con conteos de linfocitos T CD4+ menores a los 350/mm^3, independientemente de sus síntomas. En pacientes cuyos recuentos de linfocitos CD4 son mayores a los 350/mm^3, puede ofrecerse el tratamiento, pero existen ventajas y desventajas. La recomendación y pautas actuales de tratamiento se encuentran disponibles en los sitios web de los CDC y del DHHS.

La decisión de tratar de manera agresiva está influida por el recuento de CD4+ y enfermedad o sintomatología graves definitorias de SIDA

Resistencia

La enzima transcriptasa inversa propensa a errores del VIH-1 y las altas tasas de replicación viral contribuyen a sus frecuentes mutaciones. A causa de ello, la resistencia a los antivirales es algo que se desarrolla de manera habitual y, con frecuencia, rápida. En apariencia, el uso de terapias antivirales que maximizan la supresión de la carga viral de VIH, en especial las terapias de combinación, disminuye la aparición de virus resistentes. El surgimiento de resistencias se presenta a una tasa proporcional a la frecuencia de variantes preexistentes y su relativa ventaja proliferativa en presencia del antiviral. La resistencia antiviral puede determinarse mediante pruebas genotípicas y fenotípicas, que son herramientas importantes para la toma de decisiones relacionadas con el inicio o modificación de la terapia.

La resistencia a los fármacos es un desarrollo esperado en el tratamiento

Además del tratamiento antiviral primario del VIH, los pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ menores a 200/mm^3 deben iniciar regímenes profilácticos a fin de evitar la neumonía por *P. carinii*. Cuando los conteos son menores a 75-100/mm^3, deberían recibir tratamientos profilácticos en contra de infecciones micobacterianas y fúngicas.

La profilaxis para las infecciones oportunistas es de especial importancia

PREVENCIÓN

La propagación del SIDA se ha visto facilitada por los cambios en costumbres sexuales, el uso de drogas inyectadas y, en ciertas partes del mundo, la disrupción de unidades familiares y tribales a consecuencia de la industrialización y la urbanización. Es evidente que estos factores no están sujetos a un cambio veloz. La prevención inmediata debe basarse en la educación acerca de los medios de transmisión y el fácil acceso a condones y agujas seguras para los grandes números de personas que continúan poniéndose en riesgo. Al momento presente, los métodos epidemiológicos y de laboratorio utilizados para controlar los focos de otras enfermedades epidémicas importantes representan problemas particulares en el control del SIDA. Además de las cuestiones de la discriminación potencial en contra de los individuos infectados y los desastrosos efectos de los resultados falsos positivos de las pruebas serológicas, la impactante magnitud y costo que representan la búsqueda de casos y rastreo de contactos limitan este abordaje en la actualidad.

La educación es la piedra angular de la prevención

Se están llevando a cabo múltiples investigaciones para desarrollar vacunas en contra del virus, pero la marcada mutabilidad del VIH complica esta labor a un enorme grado. Además, el paso del virus entre células fusionadas y sincitios lo protege de la neutralización por anticuerpos en la enfermedad establecida. Se siguen buscando los epítopes conservados de los glucopéptidos superficiales que pudieran proporcionar posibles blancos antigénicos. Es posible que el tratamiento antiviral que utiliza una combinación de fármacos evite la infección de individuos accidentalmente expuestos (p. ej., profesionales de la salud). Esta terapia debe iniciarse en cuestión de horas de la exposición accidental si ha de tener oportunidades de éxito. La detección y tratamiento de mujeres embarazadas infectadas por VIH es muy eficaz en la reducción de infecciones perinatales. El parto por cesárea, en especial el electivo más que el de urgencia, también es preventivo, como lo es evitar el amamantamiento en madres seropositivas. Los condones utilizados de manera apropiada sí previenen la transmisión del SIDA, en forma bidireccional y con tasas de eficacia de hasta 85%. La circuncisión de los varones disminuye el riesgo de adquirir VIH en los hombres, pero no se ha mostrado claramente que reduzca la transmisión a las mujeres. Analizar las reservas de sangre para la detección del VIH mediante pruebas de anticuerpos y ácidos nucleicos resulta muy efectivo.

La detección de infecciones asintomáticas durante el embarazo ayuda a una profilaxis eficaz

Los condones, utilizados de manera apropiada, pueden prevenir la transmisión de manera efectiva

La circuncisión de los varones disminuye la transmisión del VIH en hombres

TRANSFORMACIÓN POR RETROVIRUS

Los oncorretrovirus ocasionan una variedad de cánceres en animales y humanos, incluyendo leucemia, linfoma y sarcoma. Al parecer, los retrovirus oncogénicos transforman las células a un estado oncogénico a través de tres mecanismos diferentes, incluyendo la adquisición de un oncogén celular (virus transformadores agudos), mediante mutagénesis insercional y a través de la transformación de células por la expresión continua de la proteína reguladora viral (vea el capítulo 7). Prácticamente todos los genomas de los oncovirus transformadores agudos tienen una característica en común: algunos de los genes virales se ven reemplazados por genes derivados de

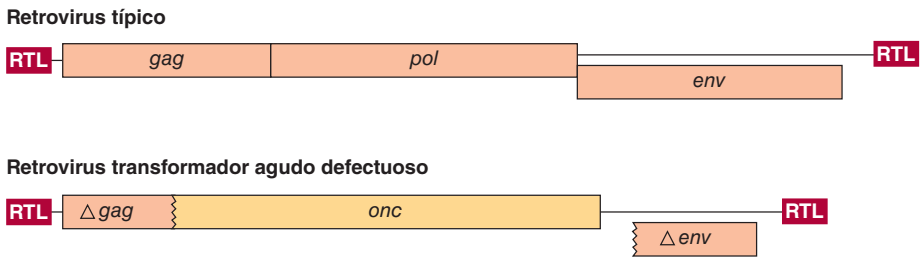


FIGURA 18-9. Comparación entre un retrovirus típico y un retrovirus transformador agudo defectuoso. Onc, oncogén celular.

los hospedadores, lo que los vuelve oncogénicos (vea adelante en el texto). En cada caso, las señales que se requieren para la transcripción inversa y para la transcripción del provirus, que se localizan cerca de los extremos del RNA, se retienen en el virus infectante. En el ejemplo que se muestra en la **figura 18-9**, hay una deleción del gen *pol* y de partes de los genes virales *gag* y *env*, pero existen otras configuraciones posibles. Estos oncovirus son defectuosos y se replican únicamente en presencia de un virus auxiliar que puede ofrecer las funciones faltantes. ::: transformación viral, pág. 117

Los virus oncogénicos transformadores defectuosos requieren de virus auxiliares

Algunos retrovirus contienen genes del hospedador que los vuelven oncogénicos

En primer lugar, los virus transformadores agudos defectuosos (figura 18-9) han adquirido un gen celular (en adelante llamado **oncogén**) que, al expresarse en la célula infectada, provoca una pérdida de control del crecimiento normal. Al momento de la infección, el oncogén transducido se expresa a partir del promotor RTL viral, lo que ocasiona el inicio rápido y agudo de una enfermedad maligna. La transformación persistente a causa de la transducción del oncogén es posible únicamente en el caso de retrovirus no citocidas. Se han identificado más de 30 oncogenes en diversos retrovirus animales, pero no se conocen retrovirus humanos que se vean transformados por medio de este mecanismo. ::: oncogénesis, pág. 119

Los virus no citocidas que contienen oncogenes celulares pueden producir una transformación persistente

El segundo mecanismo se conoce como **mutagénesis insercional**. La integración de un retrovirus en las cercanías de genes celulares particulares puede ocasionar la expresión inadecuada del gen, lo que provoca un crecimiento celular descontrolado. Estos genes celulares se denominan **protooncogenes** y, en apariencia, la activación insercional por parte del virus se debe a la proximidad cercana del promotor o potenciador viral integrado al gen. Los cánceres ocasionados por medio de este mecanismo tienen periodos de latencia extremadamente largos porque la integración es aleatoria y solamente ocurre de manera inusual cerca de un protooncogén celular.

La integración adyacente a protooncogenes puede activarlos

El agente causal del HTLV-I ejemplifica el tercer mecanismo. En este caso, el provirus integrado en las células leucémicas de cualquier paciente se encuentra en una localización única dentro de un cromosoma particular. Así, es probable que los tumores sean monoclonales; sin embargo, el cáncer no es el resultado de la actividad insercional, porque la localización cromosómica del provirus nunca es la misma en dos pacientes cualesquiera. Más bien, la transformación se debe a la expresión continua del gen *tax* (el homólogo del HTLV-I al gen *tat* del VIH-1; cuadro 18-2). En apariencia, la proteína Tax no sólo puede transactivar la transcripción viral de la misma forma que Tat, sino que Tax también puede **transactivar** la expresión de uno o más genes celulares (posiblemente protooncogenes), lo que ocasiona una transformación maligna.

El HTLV-I transforma mediante la producción de Tax, que activa los genes celulares transformadores

VIRUS DE LA LEUCEMIA LINFOTRÓPICA HUMANA O DE LINFOCITOS T (HTLV)

El virus linfotrópico T humano o virus de la leucemia de linfocitos T (HTLV) tiene dos miembros, el HTLV-I y el HTLV-II que ocasionan enfermedades en los seres humanos. El HTLV-I provoca dos enfermedades separadas: leucemia/linfoma T del adulto (LLTA) y mielopatía asociada con HTLV (una enfermedad neurológica). Existe la posibilidad de que el HTLV-II también ocasione estas enfermedades, pero se ha vinculado primordialmente con la leucemia de células pilosas.

El HTLV causa leucemia/linfoma T del adulto (LLTA) y mielopatía

Virología

Al igual que otros retrovirus, el HTLV tiene los genes *gag*, *pol* y *env* habituales, pero también codifica dos proteínas reguladoras, Tax y Rex. Tax es un activador transcripcional de las RTL del HTLV y también se requiere para la transformación. Por otra parte, Rex, al igual que la proteína Rev del VIH, es un activador postranscripcional que aumenta el transporte de los mRNA de las proteínas estructurales del núcleo al citoplasma. Además, hay otras proteínas del HTLV que se asemejan a las del VIH, pero que difieren en secuencia y antigenicidad. Las proteínas de glucoproteína de la envoltura del HTLV son gp46 y gp21, mientras que la proteína de la cápside es p24. Diversos factores celulares interactúan con la RTL del HTLV para activar su transcripción. A diferencia del VIH, no se ha realizado la identificación bioquímica de los receptores para el HTLV-I y el HTLV-II. No obstante, los receptores se encuentran en una amplia variedad de células animales y humanas. El HTLV-I y HTLV-II utilizan el mismo receptor. El HTLV es capaz de penetrar e infectar un número de tipos celulares; sin embargo, se observa una infección productiva sólo en unos cuantos tipos celulares, como los linfocitos T. El ciclo de replicación del HTLV es muy similar al del VIH. Se ha demostrado formación de sincitios en linfocitos T.

Genes retrovirales similares con proteínas reguladoras Tax y Rex

El HTLV-I y el HTLV-II utilizan el mismo receptor no identificado

Infecta linfocitos T de manera preferente

TRANSMISIÓN

La transmisión del HTLV ocurre por la vía sangre a sangre, incluyendo el coito homosexual, el coito heterosexual y el uso de drogas intravenosas. También se ha documentado la transmisión del HTLV de madre a hijo. A diferencia del VIH, el HTLV no se transmite a través de líquidos libres de células, sino a través de líquidos asociados con células.

Transmisión a través de líquidos asociados con células

EPIDEMIOLOGÍA

El HTLV es más predominante en el Caribe, Japón y Hawai. Además, la incidencia del HTLV está creciendo en Europa occidental y EUA entre usuarios de drogas intravenosas. En algunas áreas endémicas, la tasa de infección por HTLV es de más de 20%.

PATOGÉNESIS

La leucemia/linfoma T del adulto (LLTA) es el resultado de la infección de los linfocitos T CD4 por HTLV que conduce a su transformación maligna. La proteína Tax codificada por el HTLV que se une a las RTL del HTLV y aumenta la transcripción de los genes HTLV también es responsable de potenciar la transcripción de los protooncogenes, lo que produce la transformación. Además, Tax aumenta la producción de interleucina 2 (IL-2; factor de crecimiento de linfocitos T) y del receptor IL-2 que provocan el crecimiento descontrolado de los linfocitos T, provocando su transformación. De manera típica, las células transformadas no producen virus progenie del HTLV. La otra enfermedad ocasionada por el HTLV es la mielopatía asociada con HTLV (MAH) o paraparesia espástica tropical (PET), que es una enfermedad desmielinizante del cerebro y la médula espinal, en especial de las neuronas motoras. Se cree que los mecanismos de MAH/PET son de mediación inmunitaria, incluyendo daños neuronales inducidos por una reacción autoinmunitaria y muerte neuronal provocada por linfocitos T citotóxicos. El virus permanece latente durante periodos prolongados (cerca de 20 a 30 años) o se replica lentamente transformando a las células sin efectos citopáticos. En términos de inmunidad, se evocan anticuerpos anti-gp46 y en contra de otras proteínas HTLV que neutralizan el virus en replicación lenta y evitan la muerte de células infectadas por HTLV mediada por células.

La proteína Tax del HTLV aumenta la transcripción de protooncogenes

MANIFESTACIONES

El HTLV-I ocasiona la LLTA, enfermedad altamente maligna. Hay un largo periodo de latencia (20 a 30 años) antes del inicio de la LLTA. Sólo 1 a 2.5% de las personas infectadas progresan a LLTA y, con frecuencia, su supervivencia se mide en meses. Los pacientes con LLTA exhiben linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas y óseas. Los linfocitos T malignos tienen un núcleo en forma de flor y son pleomorfos. A menudo se observan infecciones oportunistas fúngicas y virales en pacientes que padecen LLTA, en especial aquellos tratados con quimioterapia agresiva. En pacientes que padecen MAH/PET, por lo general se observa rigidez/espasticidad de la marcha, debilidad de las extremidades inferiores y dolor en la espalda baja. Pueden encontrarse los linfocitos T en forma de flor en el LCR. El LCR muestra pleocitosis linfocítica y se encuentran elevadas las concentraciones de proteínas. Además, en pacientes infectados por HTLV-I, pueden encontrarse malignidades hematológicas, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B e inmunosupresión. El HTLV-II ocasiona una variante de leucemia de células pilosas de linfocitos T, que se asemeja a la leucemia de células pilosas originada por linfocitos B.

Periodo de latencia prolongado de 20 a 30 años

1 a 2.5% de los pacientes infectados por HTLV progresan a LLTA

Hallazgos anormales del LCR en MAH/PET

DIAGNÓSTICO

La infección por HTLV se confirma mediante la detección de anticuerpos anti-HTLV mediante EIA; existe una reactividad cruzada con antígenos de HTLV-I y HTLV-II. La PCR puede hacer una diferenciación específica entre el HTLV-I y II. La LLTA se diagnostica mediante la presencia de linfocitos T malignos en las lesiones. MAH/PET se diagnostica por la presencia de anticuerpo anti-HTLV en LCR o ácido nucleico de HTLV en el LCR.

Diagnóstico por EIA o PCR

TRATAMIENTO

En algunos pacientes que padecen MAH/PET, una combinación de antirretrovirales e interferón ha resultado beneficiosa y los corticosteroides pueden aliviar los síntomas. Por lo general, la LLTA se trata por medio de quimioterapia contra el cáncer.

PREVENCIÓN

La detección de anticuerpos anti-HTLV, el uso de condones y que las madres infectadas por HTLV no amamanten a sus hijos puede reducir el riesgo de transmisión del HTLV. En la actualidad, no hay una vacuna que prevenga la infección por HTLV.

ESTUDIO DE CASO

UNA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA DE UN MES DE DURACIÓN

Se presenta un varón de 25 años de edad a una clínica, acompañado de su novia, y se queja de disnea creciente, fiebre y escalofríos. También indica que tiene diarrea acuosa y que ha bajado de peso en el último mes. Su radiografía de tórax revela un infiltrado reticular bilateral. Pruebas de laboratorio adicionales revelan que es seropositivo para anticuerpos anti-VIH; su recuento de linfocitos T CD4 es de 250 y su carga viral es de más de 100 000 copias/mL. Nació en EUA y vive en Ohio.

PREGUNTAS

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en cuanto a la carga viral de VIH y el conteo de linfocitos CD4?

A. La carga viral de VIH es el mejor indicador del riesgo de infecciones oportunistas.

B. El conteo de CD4 evalúa la cuantificación y funciones de los linfocitos.

C. La recuperación del conteo CD4 en respuesta a la terapia antiviral es un mejor indicador del desenlace clínico que los resultados de la carga viral.

D. La disminución en la carga viral en respuesta a la terapia antiviral se asocia con un aumento en conteos de linfocitos CD4 en más de 98% de los pacientes.

■ ¿Cuál es la causa más probable de infección pulmonar en este paciente?

A. Citomegalovirus

B. *Mycobacterium tuberculosis*

C. *Penumocystis jirovecii*

D. Coccidioidomicosis

E. Herpes simple

■ ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca del VIH/SIDA es verdadera?

A. La presencia de anticuerpos anti-VIH en este paciente significa que la infección se depurará

B. El VIH-1 surgió como virus endógeno porque el DNA del VIH-1 se encuentra en células normales

C. Los anticuerpos anti-VIH-1 se generan en pacientes infectados pero son incapaces de eliminar la enfermedad

D. Si el tratamiento reduce la carga viral en plasma a niveles indetectables, el paciente está curado

■ En cuanto a la novia del paciente, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera?

A. Si arroja resultados negativos en cuanto al anticuerpo anti-VIH, no hay necesidad de someterla a otra prueba

B. El riesgo de transmisión del VIH de varón a mujer es remoto y no debería preocuparse

C. Si en el momento presente es seronegativa para anticuerpos anti-VIH y vuelve a obtener los mismos resultados dentro de seis meses, no se encuentra infectada desde este momento

D. La circuncisión de su pareja masculina reduciría el riesgo de contagio del VIH en 50%.

RESPUESTAS

1(C), **2**(C), **3**(C), **4**(C)

CAPÍTULO 19

Virus del papiloma y del polioma

En términos históricos, los virus del papiloma y del polioma se han estudiado juntos en los textos de microbiología, agrupados dentro de la categoría de *papovavirus*. Ahora se sabe que este término discrimina en forma inadecuada las características únicas que los distinguen (**cuadro 19-1**); en consecuencia, aquí se analizan por separado.

VIRUS DEL PAPILOMA

Virología

Los virus del papiloma son pequeños virus DNA circulares, sin envoltura y de doble cadena que exhiben una simetría cúbica (icosaédrica) de 55 nm de diámetro (**figura 19-1**). La cápside con forma de icosaedro comprende dos proteínas de cápside (estructurales), L1 (proteína mayor) y L2 (proteína menor). El genoma DNA circular de 8 kb con doble cadena del virus del papiloma humano (HPV) codifica 7 u 8 genes tempranos (E1 a E8) y dos genes estructurales tardíos de la cápside (L1 y L2). Los genes tempranos se requieren para la regulación de la replicación y transformación viral. El virus no codifica alguna polimerasa y, en consecuencia, depende de la maquinaria de transcripción y replicación de la célula hospedadora. Con base en la homología del DNA, existen más de 100 genotipos del HPV; los cuales causan papilomas y verrugas en la epidermis de un amplio rango de vertebrados superiores. Diferentes miembros del grupo son, en general, específicos de la especie; por ejemplo, los virus del papiloma de bovinos y humanos sólo infectan a sus hospederos respectivos. En algunos casos, las lesiones causadas por estos agentes pueden volverse malignas y cada vez es más frecuente que se reconozca su papel como causas de ciertos cánceres humanos. Los virus del papiloma han sido difíciles de cultivar en tejidos y la mayoría de la información virológica se ha derivado de estudios moleculares y de expresión génica. ::: transcripción, pág. 97

Son virus DNA con cápside desnuda y doble cadena

Es difícil propagar el HPV en cultivos hísticos

Ahora se han clonado los genomas de muchos papilomavirus y se les ha comparado mediante procedimientos de endonucleasas de restricción y homología del DNA. Dichos estudios han mostrado una amplia diversidad entre los virus del papiloma que infectan a diferentes especies y también entre aquellos que producen infección en humanos. Esto ha conducido a la asignación de números para los diferentes genotipos.

Tienen gran diversidad genómica

CUADRO 19-1 Características de los virus del papiloma y del polioma

VIRUS	SUBTIPOS HUMANOS	TRANSMISIÓN	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO	PREVENCIÓN
Papiloma	HPV-1-3, 10	Contacto estrecho, exposición laboral, baños públicos/albercas	Verrugas	Citotoxinas tópicas o eliminación por cirugía	
Papiloma	HPV-6, 11	Contacto estrecho, contacto sexual	Papilomatosis bucal, laríngea Verrugas genitales (condilomas acuminados)	El tratamiento de las lesiones laríngeas es complejo y diverso	Vacuna
Papiloma	HPV-16, 18 (también se han encontrado varios otros)	Sexual	Neoplasia cervical	Pueden eliminarse con electrocauterio	Vacuna
Polioma	BKV	Respiratoria o bucal (?)	Cistitis hemorrágica en receptores de trasplante; nefropatía posterior a trasplante renal	Es posible emplear cidofovir, pero no está probado	
Polioma	JCV	Respiratoria/bucal (?)	Encefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Reducción de la supresión inmunitaria	

BKV, virus BK, HPV, virus del papiloma humano, JCV, virus JC.

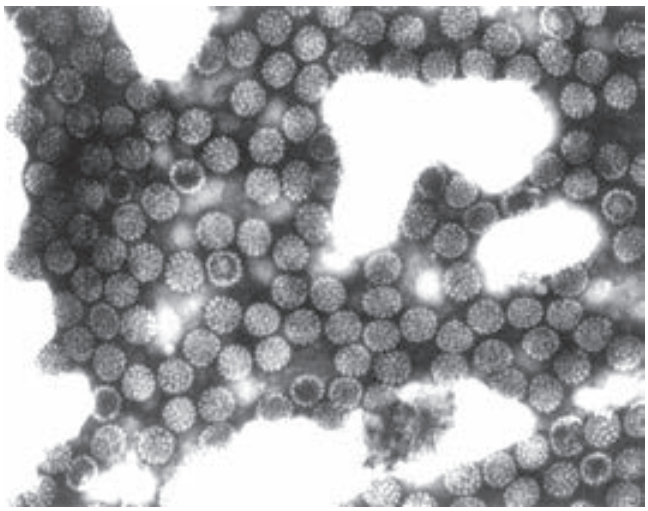


FIGURA 19-1. Micrografía electrónica de partículas del virus del papiloma humano aisladas de una verruga plantar (×300 000). (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

El ciclo de replicación del HPV no se ha comprendido por completo debido a la falta de estudios en un sistema de cultivo hístico. No obstante, en tejidos humanos infectados se encuentran partículas infecciosas. El HPV infecta la capa basal del epitelio escamoso y el virus se internaliza y denuda, entregando el DNA al núcleo. La RNA polimerasa del hospedador transcribe los genes tempranos (E), a lo cual le sigue la síntesis de las proteínas tempranas. Algunos de los genes tempranos, E6 y E7, participan en la transformación que causa un aumento en división celular. E6 se enlaza con la proteína p53 (supresor tumoral) y E7 se une con la proteína p105RB (retinoblastoma), lo cual anula el ciclo de regulación celular. La división de las células transmite el genoma viral (como DNA extracromosómico), lo cual permite que el genoma del HPV persista en estas células. A medida que las células infectadas se diferencian hasta las etapas terminales tempranas, se expresan otros genes virales tempranos; a saber, E1 y E2, que participan en la regulación de la transcripción y replicación viral. La síntesis del DNA viral ocurre a dos niveles dirigidos por la DNA polimerasa de la célula hospedadora: (1) en la porción inferior de la epidermis para mantener una multicopia estable del DNA viral para infección latente y (2) como replicación vegetativa del DNA, que ocurre en las células epiteliales más diferenciadas. En algunos casos, el DNA del virus del papiloma se puede integrar dentro de los cromosomas del hospedador. Las células infectadas se diferencian aún más hasta una etapa terminal (queratinocitos), donde ocurre la síntesis final de la expresión génica de las proteínas estructurales tardías de la cápside (L) y la síntesis del DNA vegetativo. En esta etapa se presenta una descarga de DNA viral seguida de ensamblaje del virus en el núcleo y liberación por medio de lisis celular. ::: transformación, pág. 117

El HPV infecta la capa basal de la epidermis

La replicación inicial ocurre en la capa basal de la epidermis

La replicación del DNA vegetativo y el ensamblado viral ocurren en las células epiteliales terminalmente diferenciadas (queratinocitos)

El DNA viral latente se mantiene en la capa basal del epitelio

Enfermedad por virus del papiloma

CÁPSULA CLÍNICA

Se han identificado más de 100 genotipos de virus del papiloma humano (HPV) en muestras humanas. Los genotipos son diferentes en sentido antigénico y algunos grupos de genotipos se asocian con lesiones específicas. Los HPV se han identificado en verrugas plantares; en verrugas planas y papilomatosas en otras áreas cutáneas; en papilomas laríngeos juveniles; y en una diversidad de lesiones epiteliales hiperplásicas genitales, incluyendo verrugas y papilomas cervicales, vulvares y penianos. Además, tales lesiones se asocian con enfermedad premaligna (neoplasia intraepitelial cervical) y maligna (cáncer cervical). En la actualidad se reconocen en el área anal lesiones comparables a las que ocurren en el cuello del útero, en especial entre varones homosexuales y que tienen infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

EPIDEMIOLOGÍA

Las verrugas cutáneas no genitales ocurren por lo general en niños y jóvenes adultos; es de suponer que se desarrolla inmunidad a los genotipos de HPV que producen estas lesiones, lo cual brinda una protección posterior. Se han identificado más de 30 genotipos del HPV en lesiones genitales en humanos y en apariencia existen muchas infecciones silenciosas con estos virus. No existe inmunidad cruzada y sí llega a haber infección secuencial con múltiples genotipos. Los genotipos que causan lesiones genitales son diferentes de aquellos que producen verrugas cutáneas no genitales. Una sola exposición sexual a una persona infectada puede transmitir la infección en 60% de las veces; es muy común que la persona infectada sea asintomática. Tener múltiples compañeros sexuales representa el principal riesgo para la adquisición de la infección por HPV. De 20 a 60% de las mujeres adultas en EUA están infectadas con uno u otro genotipo. Los tipos 6 y 11 del HPV se asocian más a menudo con verrugas genitales benignas en hombres y mujeres y con algunas displasias celulares del epitelio cervical, pero estas lesiones rara vez se vuelven malignas; se pueden transmitir en forma perinatal y causar papilomas laríngeos infantiles. Los tipos 16, 18, 31, 46 y 56 de este virus también pueden producir lesiones en la vulva, cuello uterino y pene. Las infecciones por estos tipos virales, en especial el tipo 16, pueden progresar a un carcinoma. Los genomas virales de cuando menos 1 de estos 5 tipos se encuentran en la mayoría —si no es que en todas— las células cervicouterinas notablemente displásicas, en el carcinoma *in situ* y en las células de lesiones francamente malignas.

Los tipos 6 y 11 del HPV son comunes; rara vez conducen a malignidad

Los tipos 16, 18, 31, 45 y 56 se asocian con displasia y tumores malignos

Ahora se considera que la infección por HPV es una causa contribuyente a la mayoría de los cánceres del cuello del útero. La infección por virus del papiloma en el ano es un problema clínico en

varones homosexuales, en especial aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y se relaciona con el desarrollo posterior de neoplasia anal en estos individuos.

PATOGÉNESIS

Los virus del papiloma tienen predilección por infectar la unión del epitelio escamoso y cilíndrico (p. ej., en el cuello del útero y ano). Los papilomavirus fueron los primeros virus DNA relacionados con cambios malignos. A mediados del decenio de 1930-1939, Shope demostró que los papilomas benignos del conejo se debían a agentes filtrables y que podían desarrollarse hasta convertirse en carcinomas malignos de células escamosas. Cofactores externos, como el alquitrán de hulla, pueden acelerar este proceso. No obstante, el trabajo sobre biología y sobre los mecanismos mediante los cuales estos agentes fomentan la transformación maligna se ha visto obstaculizado por la incapacidad para cultivar estos virus *in vitro*. Las sondas moleculares para detectar productos virales *in vivo* indican que la replicación y ensamblaje de estos virus sólo ocurren en las capas de los epitelios escamosos en proceso de diferenciación, situación que no se ha reproducido *in vitro*.

La replicación ocurre en el epitelio escamoso

La primera evidencia de que los HPV tienen una posible asociación con oncogenicidad en humanos provino de observaciones sobre epidermodisplasia verruciforme. Esta enfermedad tiene una base genética que provoca una susceptibilidad inusual a los tipos 5 y 8 del HPV, lo cual produce múltiples verrugas planas. Cerca de un tercio de los pacientes afectados desarrolla carcinoma de células escamosas a partir de estas lesiones.

El mecanismo de oncogenicidad del HPV es menos evidente. Las células infectadas con los genomas de diversos virus del papiloma pueden transformar las células y producir tumores cuando se inyectan en ratones lampiños (con deficiencia de linfocitos T). El genoma viral existe como múltiples copias de un episoma circular dentro del núcleo de las células transformadas, pero no se integra al genoma celular. Esto también parece ocurrir con las lesiones benignas en humanos. En los tumores malignos, se encuentra que parte del genoma viral está integrado dentro del genoma celular, pero la integración no es específica del sitio. Tanto el genoma viral integrado como la forma extracromosómica transportan sus propios genes transformadores. Normalmente, las células hospedadoras producen una proteína que inhibe la expresión de los genes transformadores del papilomavirus, pero ésta se puede inactivar por medio de los productos del virus y posiblemente por otros virus infecciosos, lo cual permite que ocurra una transformación maligna. Se ha encontrado que los productos génicos iniciales del HPV, E6 y E7, están implicados en su oncogenicidad. E6 acelera la degradación de p53, una proteína supresora de tumores, y reduce su estabilidad. E7 interactúa con la pRB, proteína del retinoblastoma, lo cual anula la regulación del ciclo celular. La inhibición de las funciones de p53 y pRB provoca que E6 y E7 transformen la célula, causando tumores. Se ha encontrado que otro producto génico del HPV, E5, está implicado en los papilomas benignos. El DNA del HPV se encuentra en más de 95% de las muestras de carcinoma cervical cuando se examinan por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El descubrimiento de que el HPV causa la mayoría de los cánceres cervicales condujo a que el investigador alemán Harald zur Hausen obtuviera el Premio Nobel de Medicina en 2008.

Los genomas virales transportan sus propios genes transformadores, E6 y E7

E6 degrada la p53 y E7 interactúa con la pRB para anular el ciclo celular

El HPV es la principal causa de cáncer cervical

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Las verrugas cutáneas se desarrollan en el sitio de inoculación en el curso de 1 a 3 meses y pueden variar desde verrugas planas hasta crecimientos plantares profundos (**figura 19-2**). Aunque pueden persistir

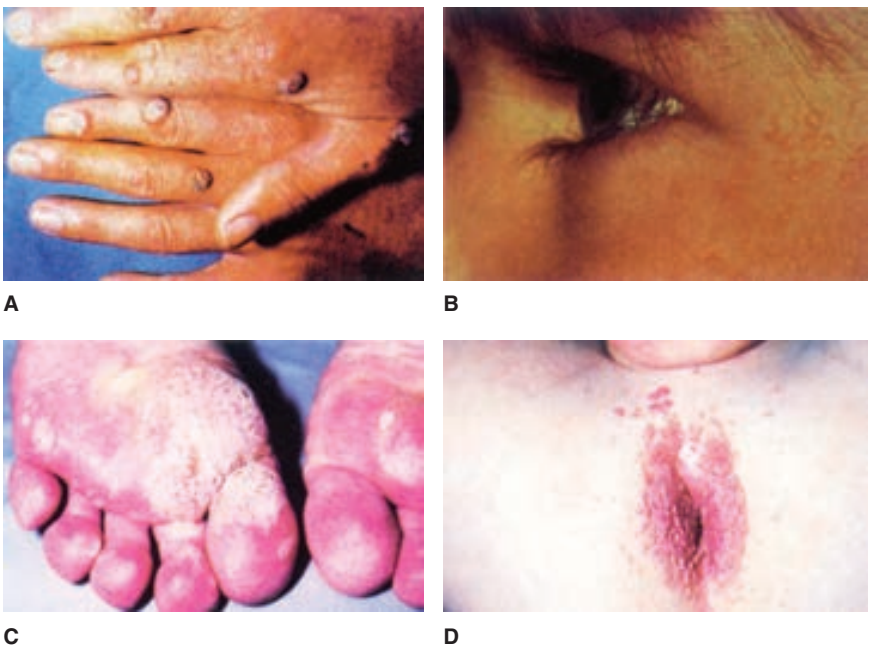


FIGURA 19-2. Verrugas. A. Verrugas comunes en los dedos. **B.** Verrugas planas en el rostro. **C.** Verrugas plantares en los pies. **D.** Condiloma acuminado perianal. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

durante años, en última instancia tienen una regresión espontánea. La papilomatosis respiratoria que se debe con más frecuencia a los tipos 6 y 11 ocurre como lesiones intrabucales o laríngeas. Estas lesiones tienden a ocurrir en lactantes como resultado de exposición durante el nacimiento, o en adultos. El tratamiento es diverso y complejo.

La papilomatosis bucal o laríngea ocurre en lactantes infectados durante el parto

La infección de los genitales externos por HPV ocurre como verrugas genitales exofíticas (condiloma acuminado) causadas con más frecuencia por los tipos 6 y 11 del HPV (**figuras 19-2** y **19-3**). A menudo se encuentran en la cabeza o cuerpo del pene, en la abertura vaginal o perianal, 4 a 6 semanas después de la exposición. Las lesiones pueden aumentar de tamaño hasta adquirir una apariencia de coliflor durante el embarazo o en situaciones de inmunosupresión. La infección genital por HPV es benigna en la mayoría de los casos y muchas lesiones desaparecen en forma espontánea. Sin embargo, pueden volverse displásicas y avanzar por un continuo hasta una neoplasia intraepitelial cervical y, por último, a una grave displasia, un carcinoma, o ambos (**figura 19-4**). El HPV más común en las lesiones malignas es el tipo 16, aunque este genotipo, al igual que los otros, tiene más probabilidades de producir lesiones que desaparecen de manera espontánea. Los carcinomas de mayor grado tienen mayor probabilidad de ocurrir en el cuello del útero, pero la tasa de carcinomas anales relacionados con HPV parece estar aumentando, en especial entre pacientes con SIDA.

Es posible que el carcinoma anal debido a HPV esté aumentando

DIAGNÓSTICO

El HPV no crece en cultivos hísticos de rutina y las pruebas de anticuerpos se emplean pocas veces, ya que los resultados siguen siendo positivos después de la primera infección por un genotipo del HPV. La infección por HPV conduce a vacuolización citoplásmica perinuclear y agrandamiento del núcleo, lo cual se conoce como poiquilocitosis, en las células epiteliales del cuello del útero o de la vagina. Estos cambios se pueden observar en una prueba rutinaria de Papanicolaou (**figura 19-5**). El uso de inmunoensayos para detectar el antígeno viral y la hibridación del ácido nucleico o PCR para detectar el DNA viral específico en frotis o tejidos cervicales es más sensible (**figura 19-6**) que la prueba de Papanicolaou, pero aún falta establecer la utilidad de detectar los tipos específicos del HPV en muestras clínicas. La detección de citología anormal debida a HPV debería motivar una colposcopia para asistir en el seguimiento o tratamiento de pacientes con lesiones anormales.

En las muestras citológicas se puede observar poiquilocitosis

Están disponibles métodos moleculares para detectar genotipos específicos en biopsias y frotis cervicales

FIGURA 19-3. Condilomas generalizados de la vulva causados por HPV-6. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

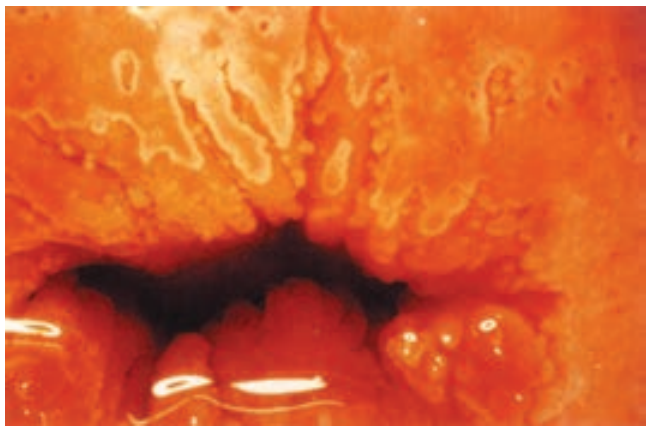


FIGURA 19-4. Fotografía colposcópica de una zona de transformación cervical con áreas acetoblancas diseminadas en forma difusa, características de infección por HPV. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton y Lange; 1997.)

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento actual del HPV es, en general, citotóxico o quirúrgico. Entre las citotoxinas tópicas se encuentran podofilina, podofilotoxina, 5-fluorouracilo y ácido tricloroacético. Las verrugas también se pueden eliminar por medio de láser o congelamiento con nitrógeno líquido. Son comunes las recurrencias después de detener el tratamiento debido a la supervivencia del virus o del DNA viral en las capas basales del epitelio. Las lesiones cervicales o anales se pueden tratar con electrocauterio, pero el carcinoma quizá requiera terapia con radiaciones o cirugía radical.

Las recurrencias son comunes después del tratamiento tópico

Se alienta el uso del condón para prevenir la transmisión. Se deben realizar pruebas regulares de Papanicolaou para detectar las lesiones iniciales debidas al HPV. En un amplio estudio prospectivo reciente sobre una vacuna para los tipos 16 y 18 del HPV (un polipéptido L1 expresado en levaduras) se indicó la prevención de la infección y ya está aprobada una vacuna para los genotipos 6, 11, 16 y 18 del HPV que se emplea con mujeres entre 9 y 26 años.

Existen perspectivas futuras de prevención por medio de vacunas

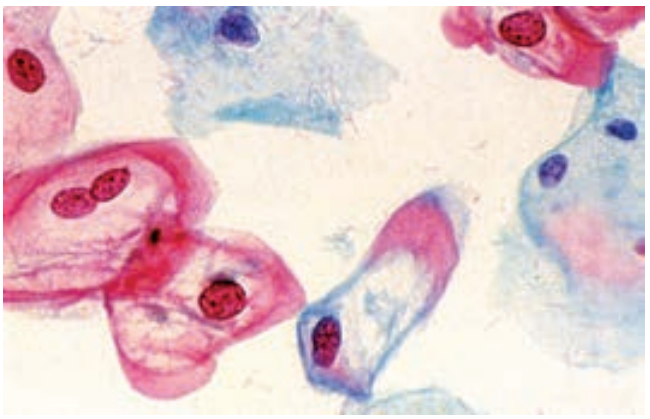


FIGURA 19-5. Células anormales en frotis de Papanicolaou. Los objetos rosas y azules son células escamosas epiteliales; las anormalidades incluyen el aumento del tamaño de los núcleos y un área clara que los circunda. La mayoría de los resultados anormales en mujeres jóvenes se deben a infección por HPV; cuando son persistentes representan un factor importante en el desarrollo de cáncer cervical. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

POLIOMAVIRUS

Virología

Los poliomavirus incluyen al virus JC (JCV) y al virus BK (BKV) de los humanos, al igual que al virus 40 de los simios (SV40) en los monos. Los poliomavirus, al igual que los virus del papiloma, son miembros de la familia Papovaviridae. Son virus con DNA circular de doble cadena de 5 kb, con cápside desnuda (sin envoltura), que miden 45 nm de diámetro y que se encuentran ampliamente distribuidos entre diversas especies animales, en general sin causar enfermedad aparente. Sin embargo, estos virus tienen la capacidad de transformar células de una variedad de líneas celulares heterólogas en cultivos. En la **figura 19-7** se muestra una micrografia electrónica del JCV. Como los virus del papiloma, los poliomavirus también codifican genes tempranos y tardíos. Los genes tempranos codifican el antígeno T grande, antígenos T medianos o pequeños que participan en la transcripción del mRNA, replicación del DNA, y crecimiento celular y transformación. Las proteínas tardías son proteínas estructurales de la cápside conocidas como VP1, VP2 y VP3.

Son virus DNA circulares de doble cadena y cápside desnuda

Pueden transformar células *in vitro*

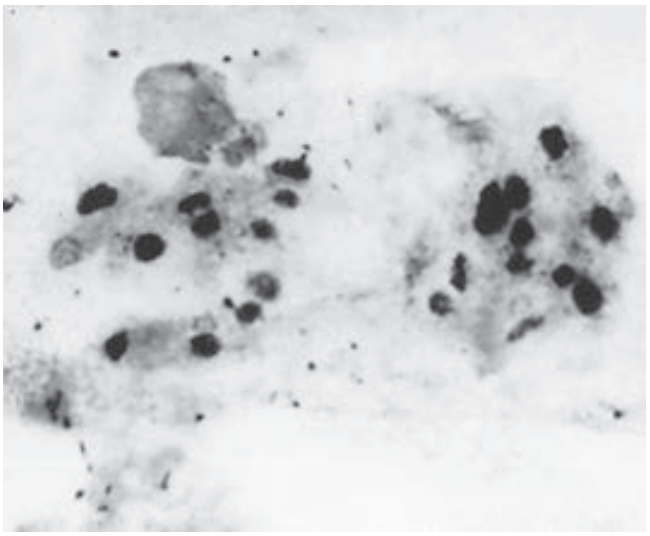


FIGURA 19-6. DNA del HPV tipo 16 demostrado en un frotis cervical mediante hibridación *in situ*. Los puntos oscuros representan detección de las secuencias de DNA del HPV mediante sonda de DNA.

La replicación viral ocurre en el núcleo de las células infectadas. La transcripción de los genes tempranos se realiza por medio de la RNA polimerasa del hospedador, que conduce a la síntesis de las proteínas tempranas. Éstas regulan la transcripción viral, la replicación del DNA, la división celular y la transformación. Los genomas del DNA viral para los virus progenie se sintetizan por medio de la RNA polimerasa de la célula hospedadora. Los mRNA tardíos se traducen en proteínas de cápside que se translocan en el núcleo al ocurrir el ensamblaje de los virus progenie. Estas proteínas de la cápside se liberan al morir la célula.

La replicación viral ocurre en el núcleo de las células infectadas

El RNA y la DNA polimerasa de la célula hospedadora dirigen la síntesis del RNA y DNA viral

Enfermedad por poliomavirus

CÁPSULA CLÍNICA

Los poliomavirus están estrechamente relacionados con los virus del papiloma, pero no se sabe que causen enfermedad clínica en pacientes con compromiso inmunitario. Pueden causar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y cistitis hemorrágica/nefropatía en pacientes inmunocomprometidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconocen las vías exactas de transmisión del poliomavirus. Sin embargo, se sospecha de transmisión respiratoria u oral (debido a alimentos o agua contaminados). Los virus se secretan en la orina. Aproximadamente 80% de las personas adultas muestran evidencia serológica de infecciones por JCV y BKV, todas las cuales han sido en general asintomáticas. No obstante, los virus permanecen en estado latente y pueden reactivarse y causar enfermedad en pacientes inmunocomprometidos. Se estima que el BKV causa enfermedad renal, incluyendo fracaso del injerto en 2 a 5% de los receptores de trasplante renal y el JCV es la causa de un trastorno neurológico poco común llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

La latencia es común

Provocan enfermedades asociadas con pacientes inmunocomprometidos

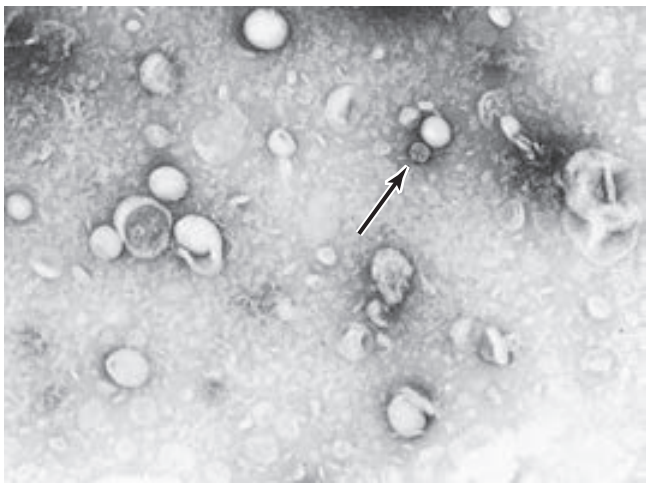


FIGURA 19-7. Virus JC (*flecha*) entre los desechos de células de una biopsia de tejido cerebral de un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva. (Reimpresa con autorización de Palmer E, Martin ML. *An Atlas of Mammalian Viruses*. Boca Ratón, Fl; CRC Press, 1982. Derechos reservados 1982 de CRC Press, Inc.)

PATOGÉNESIS

Los poliomavirus pueden causar tumores malignos en ciertos animales experimentales, pero no en sus hospedadores naturales; por ejemplo, el VS40 puede producir leucemia linfocítica y una variedad de sarcomas de células reticuloendoteliales en hámsteres recién nacidos, pero no es oncogénico en los simios, que son sus hospederos naturales. Por fortuna, aunque puede transformar algunas células humanas *in vitro*, el VS40 no produce enfermedad en humanos, hecho que se hizo evidente en el seguimiento de los receptores de las primeras vacunas de poliomielitis producidas en cultivos de células renales de mono que se combinaron con VS40 vivo.

No causan tumores malignos en sus hospedadores naturales

La razón por la que los poliomavirus no producen tumores en sus hospedadores naturales es incierta, pero quizá ello se deba a que, en general, estos virus son citocidas en esas condiciones. Desde un punto de vista biológico, los poliomavirus son modelos particularmente útiles de oncogenicidad debido a que es fácil estudiarlos *in vitro* y porque interactúan de diferentes maneras con las células. En algunas producen infecciones líticas y muerte celular, con producción de viriones completos. En otras, se integran de manera aleatoria dentro del genoma celular y causan transformación a través de la expresión de uno o más de los genes virales. No se ha mostrado que ningún tumor humano haya sido causado por poliomavirus.

Tienen diversas maneras de interactuar con las células

Aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La LMP es una enfermedad poco común, subaguda y degenerativa del cerebro que se encuentra principalmente en adultos que sufren enfermedades inmunosupresoras, en especial SIDA y enfermedades malignas hematológicas, o en aquellos que reciben fármacos inmunosupresores. La enfermedad se caracteriza por el desarrollo de alteraciones de la memoria, confusión y desorientación, seguidas de multitud de síntomas y signos neurológicos que incluyen hemiparesia, alteraciones visuales, pérdida de coordinación, convulsiones y anormalidades visuales. La LMP es progresiva y en general produce la muerte entre los 3 y 6 meses después del inicio de los síntomas.

La LMP es una enfermedad encefálica degenerativa y progresiva

En la LMP, es frecuente que los resultados del análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) sean normales, aunque algunos pacientes presentan un pequeño aumento en linfocitos y es posible que los niveles de proteína estén elevados. En exámenes de patología se encuentran focos de desmielinización, rodeados de astrocitos gigantes poco comunes que contienen inclusiones intranucleares. La desmielinización se debe a daño viral a las células de la oligondendroglía, que sintetizan y mantienen la mielina. Es posible observar con el microscopio electrónico múltiples partículas del JCV en el cerebro (**figura 19-7**) que se concentran dentro de los núcleos de los oligodendrocitos. Las secuencias de DNA del JCV se han demostrado por medio de PCR en el cerebro de pacientes sin LMP o lesiones desmielinizantes, lo cual sugiere la posibilidad de que el virus esté latente en el cerebro antes de la inmunosupresión. No existe tratamiento específico para la LMP, aunque, si es posible, la reducción de los medicamentos inmunosupresores puede tener cierto beneficio clínico.

El JCV se encuentra en los núcleos de las células, con desmielinización

No existe un tratamiento específico

Infección de las vías urinarias

En pacientes con compromiso del sistema inmunitario es frecuente que se demuestre infección de las vías urinarias debida a JCV y BKV, pero en general no presentan síntomas o evidencia de daño renal. El BKV se asocia con una cistitis hemorrágica, en particular en receptores de trasplante renal y de médula ósea. Además, el BKV también causa nefropatía y vasculopatía graves, que pueden conducir a pérdida del riñón en receptores de trasplante renal. La enfermedad se desarrolla meses después del trasplante. El tratamiento consiste en la reducción de la inmunosupresión, pero hasta 50% de los pacientes con este síndrome pueden requerir nefrectomía. El cidofovir (un análogo nucléotido) es un posible antiviral para la enfermedad por el virus BK.

El BKV causa cistitis hemorrágica y nefritis

DIAGNÓSTICO

La orina de pacientes que excretan estos poliomavirus puede contener células "señuelo" similares a aquellas de los pacientes que excretan citomegalovirus, pero es posible distinguirlas en un análisis citológico. Es posible aislar el BKV por medio de cultivo rutinario en fibroblastos diploides o en células renales de mono verde africano (células Vero), pero en general un resultado PCR positivo en plasma antecede a la nefropatía, lo cual se puede monitorear. En la actualidad se requiere una biopsia renal para el diagnóstico definitivo. Es posible demostrar la presencia de antígenos virales en el tejido por medio de una diversidad de inmunoensayos. El DNA del JCV se ha

demostrado en el cerebro de los pacientes con LMP por medio de PCR, y la PCR del LCR es la prueba diagnóstica para la LMP.
El BKV se puede aislar en cultivos celulares
El JCV y el BKV se pueden detectar por medio de PCR

ESTUDIO DE CASO

PREOCUPACIONES DESPUÉS DEL COITO

Una mujer de 19 años que tuvo su primera y única relación sexual hace seis meses está preocupada de tener una infección por HPV genital. El examen pélvico revela genitales normales.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál sería la mejor prueba para este propósito?

A. Serología para anticuerpo IgG del HPV
B. Serología de anticuerpo IGM del HPV
C. Prueba cervical de Papanicolaou
D. Hibridación *in situ* de DNA del HPV en muestra cervical

■ Su prueba de infección por HPV es positiva. ¿Cuál de las siguientes opciones es la más adecuada?

A. Papanicolaou cervical cada dos años
B. Vacuna tetravalente del HPV
C. Tratamiento tópico del cuello del útero con ácido tricloroacético
D. Determinación de si su infección por HPV es del genotipo oncogénico
E. Tratamiento profiláctico con radiación del cuello del útero

■ Su pareja sexual debería:

A. Recibir orientación sobre "sexo seguro"
B. Someterse a una prueba de hibridación *in situ* de HPV en frotis uretral
C. Someterse a una prueba de hibridación *in situ* de HPV en frotis anal
D. Recibir la vacuna tetravalente del HPV

RESPUESTAS

1(D), **2**(B), **3**(A)

CAPÍTULO 20

Infecciones virales persistentes del sistema nervioso central

Las infecciones virales persistentes son aquellas en que la terminación de los síntomas tempranos y la enfermedad no se acompañan de la eliminación del virus en el hospedador, sino que el material genético viral persiste dentro del mismo. Los mecanismos moleculares de las infecciones virales persistentes no se entienden con claridad, pero deben satisfacerse tres condiciones generales a fin de que un virus establezca una infección persistente en un hospedador:

1. La infección viral de la célula hospedadora no debe ser citolítica. Los virus han encontrado diversos tipos celulares dentro de los hospedadores, como las células no permisivas, a fin de lograr la infección y una citólisis menor para conservar su persistencia.

Los virus son menos citolíticos para las células dentro de las cuales persisten

2. El genoma viral debe sostenerse mediante una variedad de mecanismos. Los genomas virales pueden conservarse de diversas maneras, incluyendo la integración y los episomas extracromosómicos en el caso de los virus DNA. Sin embargo, se desconocen los mecanismos de conservación del genoma RNA viral.

Los genomas DNA se integran o persisten como episomas
No se comprenden los mecanismos de persistencia de los genomas RNA

3. Los virus evitan su detección y eliminación por parte del sistema inmunitario del hospedador. Los virus han evolucionado diversas estrategias de evasión como la infección de sitios inmunológicamente privilegiados que no son fácilmente accesibles para el sistema inmunitario (sistema nervioso central [SNC] y otros sitios), variación antigénica, regulación descendente de componentes inmunitarios y otros. Diversos virus ocasionan infecciones persistentes del SNC porque la respuesta inmunológica del hospedador no los detecta y elimina con facilidad.

Evitan la detección y eliminación por parte del hospedador
Infectan sitios inmunológicamente privilegiados tales como el SNC

Se ha acumulado evidencia que sustenta que una variedad de enfermedades neurológicas progresivas tanto de animales como de humanos son ocasionadas por agentes virales o filtrables de otro tipo que comparten algunas de las propiedades de los virus (**cuadros 20-1, 20-2** y **20-3**). Estas enfermedades se han denominado "enfermedades virales lentas" a causa del periodo prolongado entre la infección y el inicio de la enfermedad, así como por la evolución de esta última, pero un término más adecuado es "infección viral persistente".

Enfermedades neurológicas progresivas en humanos y animales

La mayoría de las infecciones virales persistentes afectan a células bien diferenciadas, como linfocitos y neuronas. Se pueden clasificar como: (1) enfermedades asociadas con agentes virales "convencionales", que poseen genomas de ácidos nucleicos y cápsides proteicas, inducen respuestas inmunitarias y pueden desarrollarse en sistemas de cultivos celulares, y (2) enfermedades asociadas con agentes "poco convencionales" que son agentes infecciosos pequeños y filtrables, conocidos como "priones", que son transmisibles a ciertos animales experimentales, pero que no contienen ácidos nucleicos, no parecen asociarse con respuestas inmunitarias o inflamatorias por parte del hospedador y no se han desarrollado en cultivos celulares.

Incluyen virus convencionales y agentes poco convencionales
Los "priones" no inducen respuestas inmunitarias o inflamatorias

La persistencia de los virus convencionales puede deberse a la infección de células no permisivas en el hospedador, junto con efectos citolíticos limitados, a la preservación de los ácidos nucleicos virales en el interior de las células infectadas del hospedador y a mutaciones que interfieren o limitan la replicación o antigenicidad viral de manera importante. ::: mutación, pág. 106.

La persistencia puede deberse a una variedad de mecanismos

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON AGENTES CONVENCIONALES

Los siguientes padecimientos son las principales infecciones persistentes ocasionadas por agentes virales convencionales. Se resumen en el cuadro 20-1.

Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda se trata en el capítulo 10. Es una inusual infección crónica por el virus del sarampión en niños que produce una enfermedad neurológica progresiva y que se caracteriza por un inicio insidioso con cambios de personalidad, deterioro intelectual paulatino y alteraciones tanto del sistema nervioso motor como del autónomo.

Persistencia del virus del sarampión después de la enfermedad infantil aguda

Panencefalitis progresiva posterior a la rubéola

Aún más inusual, un trastorno neurológico degenerativo similar a la panencefalitis esclerosante subaguda se asocia con la persistencia

CUADRO 20-1 Virus convencionales que ocasionan infecciones persistentes del sistema nervioso central

ENFERMEDAD	AGENTE
Panencefalitis esclerosante subaguda	Virus del sarampión
Panencefalitis posterior a rubéola congénita	Virus de la rubéola
Encefalopatía multifocal progresiva	Poliomavirus (virus JC)
Complejo de demencia del SIDA	Virus de la inmunodeficiencia humana
Infección enteroviral persistente en individuos con inmunodeficiencia	Enterovirus

de la infección por el virus de la rubéola en el SNC. Este padecimiento se observa de manera más común entre adolescentes que han padecido el síndrome de rubéola congénita. Se ha aislado en virus de la rubéola del tejido cerebral de estos pacientes mediante técnicas de cocultivo.

Puede ser una secuela tardía de la infección congénita por rubéola

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad cerebral degenerativa subaguda que se encuentra primordialmente en adultos con: (1) enfermedades inmunosupresoras, en especial el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y malignidades hematológicas, o (2) enfermedades que requieren de terapia con fármacos inmunosupresores. La LMP se debe a un poliomavirus (virus JC) y se discute en el capítulo 19.

Enfermedad neurológica progresiva en personas con un inmunocompromiso extremo

Infección enteroviral persistente

Las personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida grave, en especial aquellas con agammaglobulinemia, pueden desarrollar una infección crónica del SNC a causa de un echovirus o enterovirus de otro tipo. Manifestaciones comunes son cefaleas, confusión, letargo, convulsiones y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR). El virus puede aislarse a partir del LCR. Puede lograrse una mejoría clínica mediante la administración de globulina humana hiperinmunitaria para el tipo viral infeccioso específico. Sin embargo, se presentan recaídas cuando se discontinúa la terapia, lo que indica la persistencia del virus a pesar del tratamiento.

Se asocia con inmunodeficiencias humorales

Mejoría temporal con globulina hiperinmunitaria tipoespecífica

Complejo de demencia del SIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana ocasiona una infección persistente del SNC en muchos pacientes con SIDA sintomático. El curso clínico puede variar desde una enfermedad subaguda leve a una grave demencia progresiva (veáse el capítulo 18).

Etapas finales del SIDA

ENFERMEDADES HUMANAS OCASIONADAS POR AGENTES POCO CONVENCIONALES: ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES SUBAGUDAS

Se ha mostrado que un grupo de enfermedades degenerativas progresivas del SNC son el resultado de agentes infecciosos con propiedades físicas y químicas poco comunes que ahora se conocen como priones. El Premio Nobel de Medicina de 1997 se otorgó a Stanley Prusiner por su trabajo en la identificación del papel de los priones en estas enfermedades. Los priones son responsables de la encefalopatía espongiforme en el ganado, de la tembladera (o prurito lumbar) en las ovejas y de cinco enfermedades fatales del SNC en los humanos (cuadro 20-2). Los priones pueden ser los agentes etiológicos de enfermedades hereditarias, comunicables o esporádicas. La patogénesis de estas enfermedades no se comprende del todo, pero sus características patológicas y clínicas son similares. Se presentan grados variables de pérdida neuronal y proliferación de astrocitos. Las enfermedades se conocen como encefalopatías "espongiformes" debido a los cambios vacuolares en la corteza cerebral y el cerebelo (**figuras 20-1** y **20-2**). Los periodos de incubación para estas enfermedades van de meses a años y sus cursos son prolongados y, de manera inevitable, fatales.

Los priones afectan a humanos y animales

Ocasionan pérdida neuronal y cambios espongiformes en el cerebro

CUADRO 20-2 Enfermedades provocadas por virus no convencionales (priones)[a]

HUMANOS	ANIMALES (HOSPEDADORES PRIMARIOS)
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob[b]	Tembladera o prurito lumbar (ovejas)
Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Encefalopatía transmisible del visón (visones)
Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker	Caquexia crónica (venado bura y alce)
Kuru	Encefalopatía espongiforme bovina (vacas)[b]
Insomnio familiar fatal	

[a] Encefalopatías espongiformes subagudas.
[b] Los agentes priones de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la encefalopatía espongiforme bovina son idénticos.

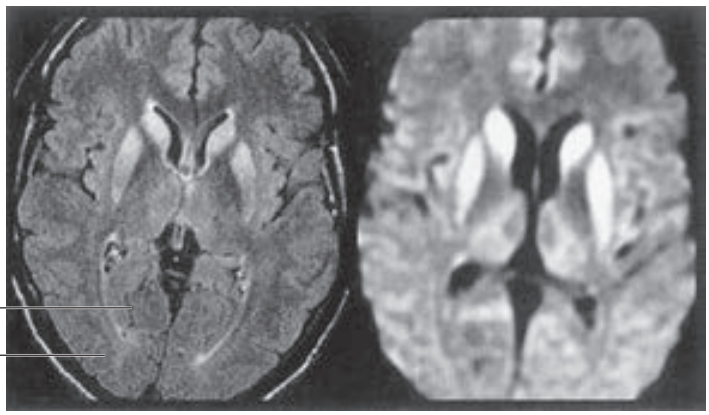


FIGURA 20-1. Apariencia de un cerebro con encefalopatía espongiforme. (*Izquierda*) Cerebro normal. (*Derecha*) Cerebro infectado por priones. Observe la apariencia tipo esponja. (Reproducida, con autorización, de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

Un prión es una "pequeña partícula proteinácea infecciosa" que no se inactiva mediante los procedimientos que destruyen los ácidos nucleicos (cuadro 20-3). Tienen diámetros de 5 a 100 nm o menos y pueden permanecer viables por años aun en tejido cerebral conservado en formol. Son resistentes a la radiación ionizante, a la ebullición y a muchos desinfectantes comunes. No se han encontrado viriones reconocibles en tejido mediante microscopia electrónica y no se ha podido cultivar a estos agentes.

Agentes infecciosos que resisten la inactivación
Ausencia de ácidos nucleicos

Un prión se compone de una proteína codificada por un gen celular normal. La proteína, designada como PrPc, se convierte de su forma normal (designada como PN en la **figura 20-3**) a una forma patogénica, una proteína designada como PrPsc (indicada como PP en la figura 20-3), a causa de un cambio en su conformación. Los extractos cerebrales de animales infectados por tembladera contienen PrPsc, que no se encuentra en los cerebros de animales normales; PrPsc es el prión responsable de la transmisión y la infección. El cambio en conformación también es la forma en que los priones se multiplican; es decir, el contacto con PrPsc ocasiona un cambio conformacional de la proteína priónica normal de la célula hospedadora (PrPc o NP) y la formación adicional de proteínas priónicas anormales o infecciosas, PrPsc o PP (figura 20-3). La proliferación de priones PrPsc y la patología consecuente son el resultado de este proceso. Durante la infección de la tembladera, la proteína priónica puede agregarse en amiloideos semejantes a bastones y estructuras filamentosas birrefringentes tipo amiloideo denominadas fibrillas asociadas a la tembladera (**figura 20-4**) que se encuentran en las membranas del tejido cerebral infectado por tembladera. Las secuencias de aminoácidos de las distintas proteínas priónicas en especies animales diversas difieren entre sí y, por lo general, no ocurre la transmisión entre especies. De manera específica, no se ha documentado que la ingesta de tejidos de ovejas o alces infectados con priones conduzca a una enfermedad en los humanos. Sin embargo, el tejido proveniente de vacas infectadas sí transmite la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vea el texto que sigue).

PrPc está codificada por un gen celular normal
Los cambios conformacionales que producen PrPsc derivan en patología y proliferación priónicas

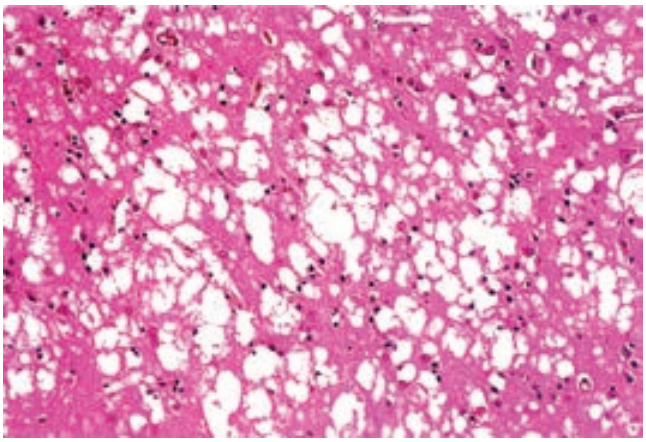


FIGURA 20-2. Cambios espongiformes. (Reproducida, con autorización, de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Kuru

El kuru era una enfermedad neurológica progresiva subaguda del pueblo Fore de las regiones montañosas del Este de Nueva Guinea. En 1957, Gadjusek y Zigas dieron a conocer la enfermedad en el

CUADRO 20-3 Propiedades biológicas y físicas de los priones

• Patología progresiva crónica sin remisión o recuperación
• No hay respuesta inflamatoria
• No hay alteración en la patogénesis por inmunosupresión o inmunopotenciación
• Diámetro estimado de 5-100 nm
• No hay estructuras tipo virión visibles por microscopia electrónica
• Transmisible a animales experimentales
• No hay producción de interferones ni interferencia por virus convencionales
• Resistencia inusual a la radiación ultravioleta, alcohol, formol, ebullición, proteasas y nucleasas
• Puede inactivarse mediante la exposición prolongada en autoclave de vapor o IN o NaOH 2N

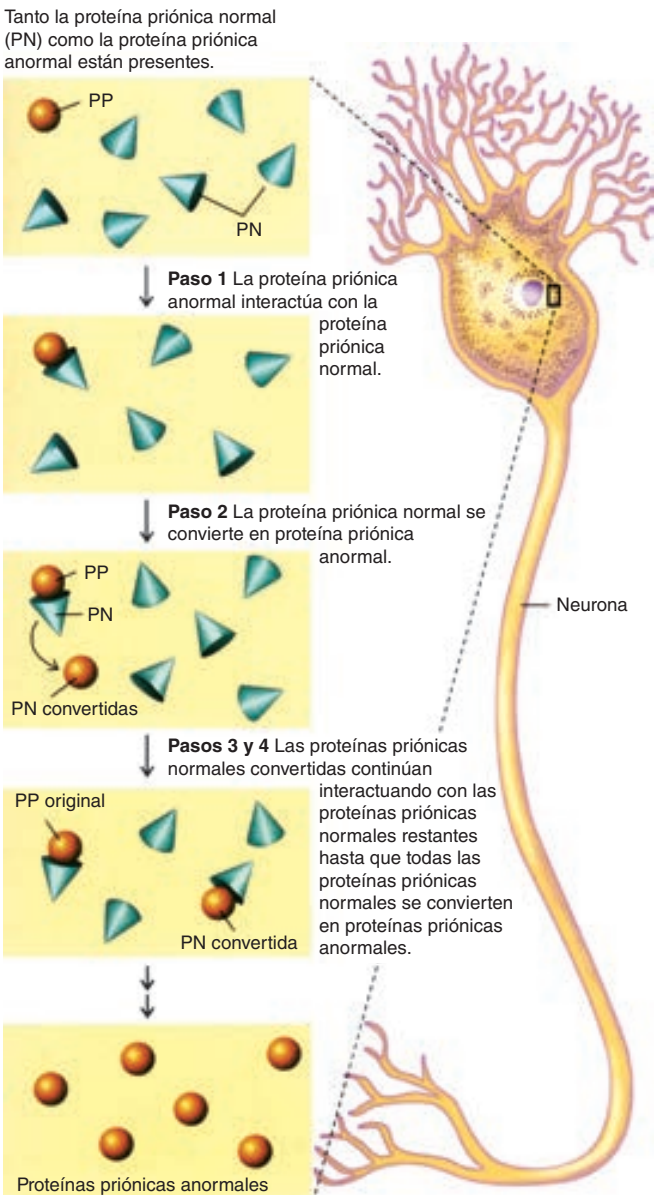

Tanto la proteína priónica normal (PN) como la proteína priónica anormal están presentes.
PP
PN
Paso 1 La proteína priónica anormal interactúa con la proteína priónica normal.
Paso 2 La proteína priónica normal se convierte en proteína priónica anormal.
PP
PN
PN convertidas
Pasos 3 y 4 Las proteínas priónicas normales convertidas continúan interactuando con las proteínas priónicas normales restantes hasta que todas las proteínas priónicas normales se convierten en proteínas priónicas anormales.
PP original
PN convertida
Proteínas priónicas anormales
Neurona

FIGURA 20-3. Mecanismo propuesto de la forma en que los priones se convierten en proteínas anormales. Las proteínas priónicas normales y anormales difieren en sus estructuras terciarias. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

mundo occidental. Aunque el padecimiento era localizado y su incidencia se encontraba en descenso, su estudio ha resaltado la transmisibilidad y naturaleza infecciosa de encefalopatías similares. Estudios epidemiológicos indicaron que el kuru normalmente afectaba a mujeres adultas o a niños de ambos sexos. La enfermedad rara vez se observaba fuera de la región Fore y las personas ajenas a la región no contraían el padecimiento. Los síntomas y signos eran ataxia, hiperreflexia y espasticidad que conducían a demencia progresiva, inanición y muerte. El examen patológico reveló cambios sólo en el SNC, con degeneración neuronal difusa y alteraciones

FIGURA 20-4. Fibrillas tipo amiloideo (fibrillas asociadas con la tembladera) observadas en una muestra de tejido cerebral de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. (Reimpresa con autorización de Bockman JM, Kingsbury DT, McKinley MP, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins in human brains. *N Engl J Med* 1985; 312: 73-82.)

espongiformes de la corteza cerebral y ganglios basales. No se observó respuesta inflamatoria aparente. La inoculación del tejido cerebral infeccioso en primates produjo una enfermedad que ocasionaba síntomas neurológicos y manifestaciones patológicas similares después de un periodo de incubación de cerca de 40 meses. Los estudios epidemiológicos indicaron que la transmisión de la enfermedad en humanos se asociaba con la ingesta de una sopa elaborada con los cerebros de familiares muertos que se comía para honrar a los fallecidos. La enfermedad clínica se desarrollaba entre 4 y 20 años posteriores a la exposición. Desde la eliminación del canibalismo en la cultura Fore, el kuru ha desaparecido.

Mujeres y niños del pueblo Fore de Nueva Guinea
Transmisible a los primates
Asociado con el canibalismo

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un padecimiento progresivo y fatal del SNC que se observa con mayor frecuencia en la sexta y séptima décadas de vida. Las manifestaciones clínicas iniciales son alteraciones en la función cerebral que, por lo general, al principio se diagnostican como trastorno psiquiátrico. Las faltas de memoria y la desorientación progresan a una franca demencia y al desarrollo de cambios en la marcha, aumento de tono en las extremidades, movimientos involuntarios y convulsiones. Estas manifestaciones se asemejan a las del kuru. El trastorno por lo normal tiene un curso de 4 a 7 meses y, a la larga, conduce a parálisis, emaciación, neumonía y muerte.

Enfermedad progresiva que de manera habitual se presenta entre los adultos mayores

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se encuentra alrededor del mundo con una incidencia de enfermedad de un caso por cada millón de habitantes por año. Se desconoce el modo de adquisición, pero ocurre tanto de manera esporádica (85%), como en un patrón familiar (15%). La infección también se ha transmitido a través de injertos de duramadre y transplantes de córnea, por contacto con electrodos o instrumentos contaminados utilizados en procedimientos de neurocirugía y a través de hormona del crecimiento

extraída de hipófisis humanas; esta última fue responsable de más de 100 casos. El periodo de incubación de la enfermedad es de cerca de 3 a más de 20 años. El agente provocador de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob no se ha transmitido a animales mediante la inoculación de secreciones corporales y no se ha observado un mayor riesgo de enfermedad entre los miembros de la familia o profesionales de la salud que cuidan de estos pacientes.

Se ha transmitido a chimpancés, ratones y conejillos de Indias mediante la inoculación de tejido cerebral, leucocitos y ciertos órganos infectados. Se han encontrado altos niveles del agente infeccioso especialmente en el cerebro, donde es posible que alcancen 10^7 dosis infecciosas por gramo de tejido cerebral. No se ha observado la transmisión no percutánea de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y no hay evidencia de su transmisión por contacto directo o por propagación aérea.

Transmisión a animales

Los cerebros de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob presentan los bastones y estructuras fibrilares birrefringentes que se observan en el kuru y la tembladera (figura 20-4). Es posible que la identificación de la PrPsc y de los anticuerpos dirigidos en su contra se convierta en un auxiliar diagnóstico útil adicional al examen neuropatológico del tejido cerebral. El examen patológico del tejido cerebral es la única prueba diagnóstica definitiva.

Patología idéntica a la del kuru

Se observan estructuras similares a las de la tembladera en el cerebro

Terapia

No hay terapia efectiva en contra de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y todos los casos han sido fatales.

Prevención

El pequeño riesgo de infección nosocomial se relaciona sólo con el contacto directo con tejidos infectados. El equipo neuroquirúrgico estereotáctico, en especial aquel que se utiliza en pacientes con demencias no diagnosticadas, no debe reutilizarse. Además, no deben utilizarse para trasplante los órganos que provienen de pacientes con enfermedades neurológicas no diagnosticadas. En la actualidad, la hormona del crecimiento obtenida de tejidos humanos se ha sustituido con un producto recombinante genéticamente diseñado. Las recomendaciones de desinfección de materiales potencialmente infectados incluyen tratamiento con NaOH 2N durante una hora o autoclave a 132 °C durante 60 a 90 minutos. Otros recomiendan procedimientos más extensos tales como la combinación de estas dos técnicas a fin de garantizar la inactivación.

Las infecciones nosocomiales se pueden prevenir mediante la evitación de materiales potencialmente infecciosos y una cuidadosa esterilización

Encefalopatía espongiforme bovina ("enfermedad de las vacas locas") y "enfermedad variante de Creutzfeldt-Jakob"

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) se identificó en 1986 después de que empezó a atacar a vacas del Reino Unido, provocando descoordinación y aprensión inusual en las mismas. Pronto se rastreó la epidemia emergente a un suplemento alimenticio que incluía carne y harina de huesos de ovejas muertas.

A fin de combatir la EEB, en 1988 el gobierno británico prohibió el uso de suplementos alimenticios derivados de animales y la epidemia entre el ganado, que alcanzó su punto máximo con cerca de 40 000 casos en 1992, disminuyó a menos de 4 000 nuevos casos en 1997. Para febrero de 2002, la mayoría de los países europeos había informado de casos de EEB, pero las nuevas infecciones se han detenido a causa de la imposición de controles estrictos sobre los alimentos para ganado.

Estados Unidos no se vio afectado, según los análisis que se llevaron a cabo con los cerebros de más de 19 000 cabezas de ganado. Se determinó que el periodo de incubación en el ganado era de dos a ocho años. Además de la falta de coordinación y la aprensión, las vacas exhibían hiperestesia, hiperreflexia, fasciculaciones musculares, temblores y pérdida de peso. La disfunción autónoma se manifestaba a menudo como reducción en la rumia, bradicardia y otras arritmias cardiacas.

La fuente era carne y harina de hueso de ovejas dentro del alimento para ganado

Por desgracia, el prión que ocasiona la EEB sobrevivía el calor de la cocción y se transmitió a los humanos que, sin saberlo, habían ingerido tejido neural o tuétano bovino (en ocasiones, ambos se encuentran dentro de las carnes procesadas, dependiendo de las técnicas de procesamiento). Hasta el momento presente, han muerto más de 100 seres humanos a causa de la "variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob". Con frecuencia, los casos se presentan entre adultos jóvenes en la forma de problemas psiquiátricos que progresan a cambios neurológicos y demencia, y la muerte acaece en un promedio de 14 meses. En apariencia, la destrucción del ganado enfermo y los cambios en los alimentos para animales de cría han evitado casos adicionales.

En apariencia, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se transmite a los humanos a través del tejido bovino infectado

Enfermedad de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

La enfermedad de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (GSS) es similar a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pero se presenta a menor edad (cuarta a quinta décadas de vida). La ataxia cerebelosa y la parálisis son comunes, pero la demencia se observa con menor frecuencia. La enfermedad evoluciona a lo largo de un curso de cinco años. Originalmente se creyó que era familiar, pero también ocurre de manera esporádica, aunque de manera muy infrecuente. La GSS se ha transmitido a animales experimentales. La naturaleza familiar de esta enfermedad plantea la pregunta de transmisión vertical *versus* susceptibilidad heredada.

La enfermedad de Gerstmann-Straüssler-Scheinker es similar a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pero evoluciona de manera más lenta

Insomnio familiar fatal

Es una enfermedad priónica familiar recientemente reconocida en la que un síndrome de dificultades de sueño se sigue de demencia progresiva. Se presenta en pacientes entre los 35 y 61 años de edad y culmina con su muerte 13 a 25 meses después. El agente infeccioso se ha transmitido a animales experimentales.

Dificultades de sueño que progresan a la demencia

ESTUDIO DE CASO

OLVIDO PROGRESIVO

Durante los últimos tres meses, un varón de 50 años de edad anteriormente sano ha estado experimentando olvidos cada vez más frecuentes. La semana pasada no pudo encontrar su casa después de salir a caminar. Su marcha se ha vuelto inestable y ayer tuvo una primera crisis convulsiva de gran mal. No ha viajado fuera de EUA y no toma medicamentos de ningún tipo. La exploración neurológica revela ataxia cerebelosa y reflejos espásticos en las extremidades inferiores.

PREGUNTAS

■ El diagnóstico más probable en el caso de este hombre es:

A. Enfermedad de Alzheimer
B. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
C. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
D. Enfermedad de las vacas locas
E. Demencia por SIDA

■ La prueba diagnóstica de mayor utilidad sería:

A. PCR de LCR
B. PCR de plasma
C. Biopsia cerebral
D. IRM del cerebro

■ ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en cuanto al tratamiento para esta enfermedad?

A. No hay terapéutica que haya comprobado ser eficaz
B. La terapia de inmunosupresión resultaría efectiva
C. El cidofovir es efectivo
D. La terapia antirretroviral de gran actividad es eficaz

RESPUESTAS

1(C), **2**(C), **3**(A)

PARTE III

Bacterias patógenas

Kenneth J. Ryan
W. Lawrence Drew

Naturaleza de las bacterias **CAPÍTULO 21**
Patogénesis de la infección bacteriana **CAPÍTULO 22**
Fármacos antibacterianos y resistencia **CAPÍTULO 23**
Estafilococos **CAPÍTULO 24**
Estreptococos y enterococos **CAPÍTULO 25**
Corynebacterium, Listeria y Bacillus **CAPÍTULO 26**
Micobacterias **CAPÍTULO 27**
Actinomyces y *Nocardia* **CAPÍTULO 28**
Clostridium, Peptostreptococcus, Bacteroides y otros microorganismos anaerobios **CAPÍTULO 29**
Neisseria **CAPÍTULO 30**
Haemophilus y *Bordetella* **CAPÍTULO 31**
Vibrio, Campylobacter y *Helicobacter* **CAPÍTULO 32**
Enterobacterias **CAPÍTULO 33**
Legionella **CAPÍTULO 34**
Pseudomonas y otros bacilos gramnegativos oportunistas **CAPÍTULO 35**
Peste bubónica y otras zoonosis bacterianas **CAPÍTULO 36**
Espiroquetas **CAPÍTULO 37**
Mycoplasma y *Ureaplasma* **CAPÍTULO 38**
Chlamydia **CAPÍTULO 39**
Rickettsia, Ehrlichia, Coxiella y *Bartonella* **CAPÍTULO 40**

CAPÍTULO 21

Naturaleza de las bacterias

Las bacterias son las células independientes más pequeñas y versátiles. Este capítulo examina las características estructurales, metabólicas y genéticas que contribuyen a la omnipresencia y diversidad de este gran grupo de organismos. La discusión se enfoca en particular en las características de las bacterias que les permiten causar enfermedades en los humanos.

ESTRUCTURA BACTERIANA

Como se analizó en el capítulo 1, en la jerarquía de los agentes infecciosos, las bacterias son los organismos primeros y más pequeños capaces de vivir en forma independiente. En el mundo más amplio de los microbios, se sigue considerando que su célula procariota proporciona el tamaño mínimo posible para un organismo que se reproduce de manera independiente. Los individuos de diversas especies bacterianas que colonizan o infectan a los humanos van de 0.1 a 10 μm (1 μm = 10^{-6} m) en su dimensión más grande. La mayoría de las bacterias esféricas tienen diámetros de 0.5 a 2 μm y las células con forma de bastón miden por lo general de 0.2 a 2 μm de ancho y 1 a 10 μm de largo. Como se presenta en la figura 1-2, las bacterias se superponen en cuando menos una dimensión con los virus grandes y con algunas células eucariotas, pero son las únicas que miden 1 μm.

Las bacterias abarcan un rango de tamaño de 1 a 10 μm

El pequeño tamaño y la naturaleza casi incolora de las bacterias demandan el uso de tinciones para visualización con un microscopio óptico o con el uso de microscopio electrónico. Las principales formas que adoptan son esferas, bastones, bastones doblados o curvos, y espirales (**figura 21-1 A-E**). Las bacterias esféricas u ovaladas se denominan **cocos** y en forma típica se organizan en racimos o cadenas. Los bastones se denominan **bacilos** y pueden ser rectos o curvos. Los bacilos que son pequeños y pleomorfos al grado de parecer cocos a menudo se llaman cocobacilos. Las bacterias con forma espiral pueden ser rígidas o flexibles y sinuosas.

Las bacterias exhiben formas de esferas, bastones y espirales

Sin importar la forma general de la célula, el tamaño de 1 μm no es suficiente para acomodar la mitocondria, núcleo, aparato de Golgi, lisosomas y retículo endoplásmico eucariotas en una célula que en sí misma sólo llega al tamaño de una mitocondria promedio. La solución es el diseño único de la célula bacteriana **procariota**. En la **figura 21-2** se presenta una célula bacteriana general. Las principales estructuras de la célula pertenecen ya sea a la **envoltura** de múltiples capas y sus **apéndices** o al núcleo bacteriano interior que consiste en el **nucleoide** (o cuerpo nuclear) y **citosol**. El citosol es análogo al citoplasma de las células eucariotas, pero debido a que no existe un núcleo, no está separado del material genético. La naturaleza química general del diseño de las bacterias incluye las macromoléculas familiares de la vida (DNA, RNA, proteína, carbohidrato, fosfolípido), además de algunas macromoléculas particulares de las bacterias, como el peptidoglucano y el lipopolisacárido de las paredes celulares. El tamaño pequeño y la sencillez del diseño de las bacterias contribuyen a la capacidad del citosol para crecer por lo menos a una velocidad que es mayor en un orden de magnitud con respecto a las células eucariotas, característica importante para la producción de enfermedades.

El diseño procariota incluye envoltura, apéndices, citosol y nucleoide

La naturaleza química es similar a la de las células eucariotas, además de contar con componentes únicos

Su diseño facilita un rápido crecimiento

ENVOLTURA Y APÉNDICES

Las bacterias tienen un interior muy simple y un exterior complejo, incluso recargado. Esto se puede entender con facilidad al apreciar que la envoltura no sólo protege a la célula contra las amenazas químicas y biológicas de su ambiente, sino que también es responsable de muchos procesos metabólicos que son característicos de los organelos internos de las células eucariotas. Las estructuras en la envoltura y ciertos apéndices también median la unión con las superficies de las células humanas, lo cual es el primer paso en la enfermedad. Por lo que más de una quinta parte de las proteínas específicas de las bacterias bien estudiadas se localizan en la envoltura. Algunas de estas características se presentan en el **cuadro 21-1** en relación con los tipos de paredes celulares de las bacterias principales.

La envoltura y los apéndices llevan a cabo múltiples funciones

Cápsula

Muchas células bacterianas se rodean con uno u otro tipo de gel hidrófilo. Con frecuencia esta capa es gruesa; comúnmente es más gruesa que el diámetro de la célula. Debido a que es transparente y no se tiñe con facilidad, en general esta capa no se aprecia a menos que se pueda hacer visible debido a su capacidad para excluir sustancias particuladas, como la tinta china o tinciones capsulares especiales (**figura 21-3**). Si el material de la cubierta forma una capa razonablemente discreta, se le denomina **cápsula**; si tiene una apariencia amorfa, se le conoce como **capa mucilaginosa**. Casi todas las especies bacterianas son capaces de formar hasta cierto grado dicho material. La mayoría de las cápsulas son polisacáridos formados con tipos simples o múltiples de residuos de azúcar; unos cuantos son polipéptidos simples.

En general, las cápsulas hidrofílicas son polisacáridos

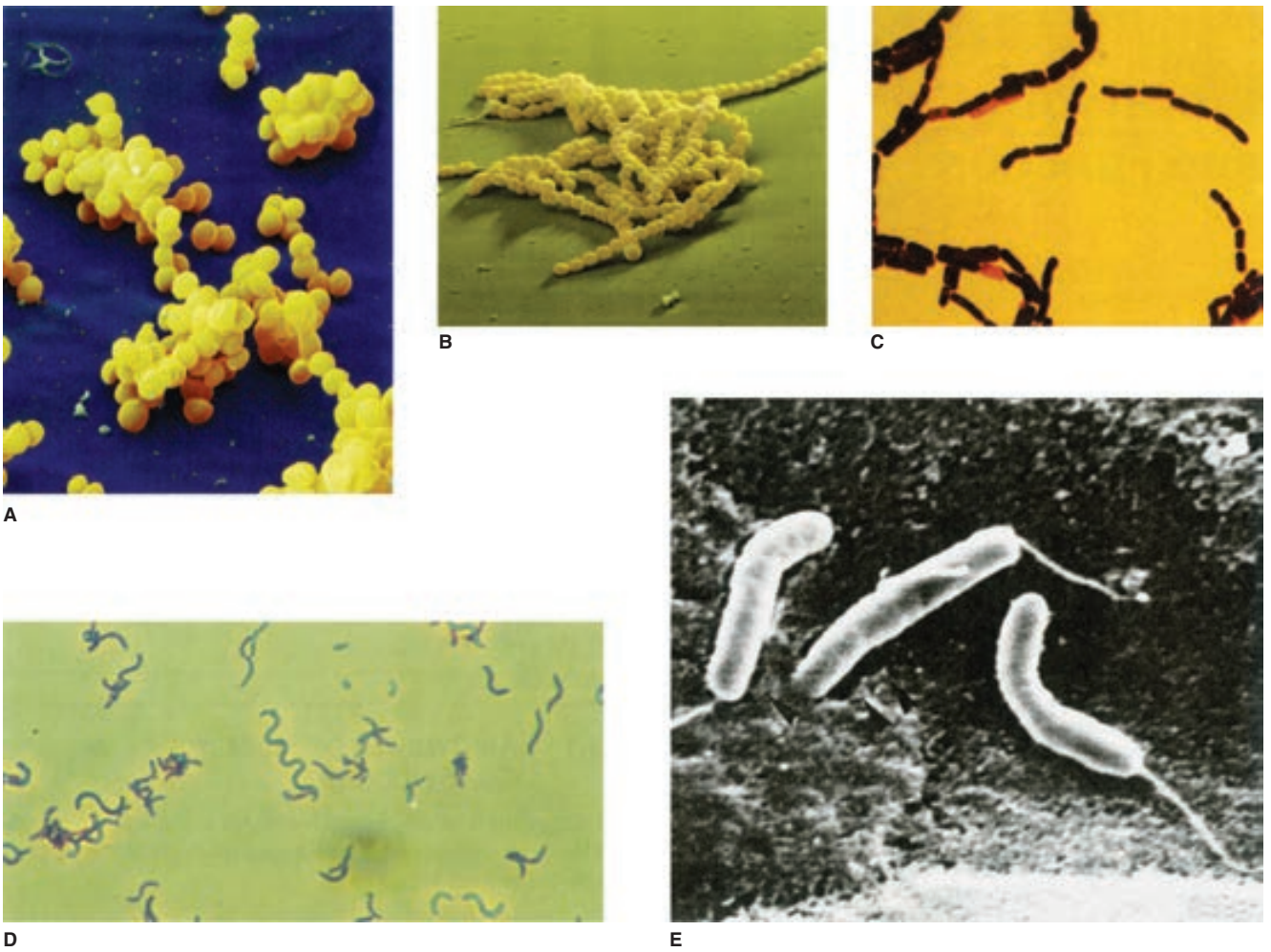


FIGURA 21-1. Formas de las bacterias. A. *Staphylococcus aureus*, cocos organizados en racimos; micrografía electrónica de barrido (MEB). **B.** Estreptococos del grupo B, cocos dispuestos en cadenas; MEB. **C**. Especie de *Bacillus*, bastones rectos; tinción de Gram. **D.** Espiroquetas, contraste de fases, MEB. **E.** Vibriones, bastones curvados, MEB. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Las cápsulas proporcionan cierta protección general a las bacterias, pero su función principal en las bacterias patógenas es protegerlas del sistema inmunitario del huésped estos aspectos se analizan en el capítulo 22. Las cápsulas no contribuyen al crecimiento y multiplicación y no son esenciales para la supervivencia de la célula en un cultivo artificial. La síntesis de la cápsula depende en gran medida de las condiciones de crecimiento. Por ejemplo, la cápsula creada por la bacteria *Streptococcus mutans* que causa la caries consiste en un polímero de dextrano y carbohidratos fabricado en presencia de sacarosa.

La cápsula protege contra el sistema inmunitario

La síntesis de la cápsula depende de las condiciones de crecimiento

Pared celular

Dentro de la cápsula (si existe una), pero aun fuera de la célula en sí, una **pared celular** rígida rodea a todas las células eubacterianas, excepto aquellas que carecen de pared, como los micoplasmas y *Chlamydia*. La estructura y función de la pared bacteriana es un sello distintivo de las procariotas; no se encuentra nada parecido en ningún otro microorganismo. Esta pared protege a la célula de las alteraciones mecánicas y evita que estalle a causa de la presión de turgencia producida por la hipertonicidad del interior de la célula con relación al ambiente. También proporciona una barrera contra ciertos agentes químicos y biológicos tóxicos; su forma es responsable de la apariencia de la célula. En general, una pared bien construida protege a estas células diminutas y frágiles contra las agresiones químicas y físicas, al mismo tiempo que permite el intercambio expedito de nutrientes y subproductos metabólicos requeridos para el rápido crecimiento.

La estructura única de la pared previene la lisis osmótica y determina la forma

La evolución de las bacterias ha conducido a dos soluciones importantes para la estructura de la pared celular. Aunque actualmente se conoce bien la base estructural detallada de ambas, la separación deriva de su reacción a un procedimiento específico de tinción diseñado hace más de un siglo. Se denomina tinción de

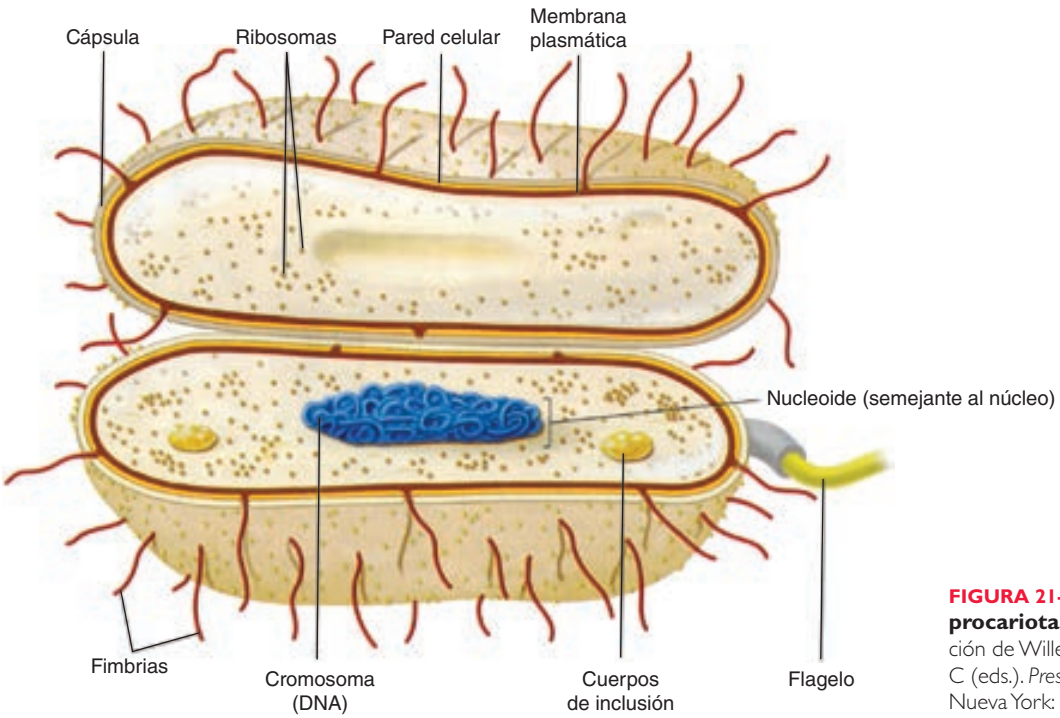


FIGURA 21-2. Célula bacteriana procariota. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

CUADRO 21-1 Componentes de las células bacterianas

		TIPO DE PARED CELULAR[a]		
ESTRUCTURA	**COMPOSICIÓN**	**GRAMNEGATIVAS**	**GRAMPOSITIVAS**	**NINGUNA[b]**
Envoltura				
Cápsula (capa mucilaginosa)	Polisacárido o polipéptido	+ o –	+ o –	–
Pared		+	+	–
Membrana exterior	Proteínas, fosfolípidos y lipopolisacárido	+	–	–
Capa de peptidoglucano	Peptidoglucano (+ ácido teicoico en bacterias grampositivas)	+	+[c]	–
Periplasma	Proteínas y oligosacáridos en solución	+	–	–
Membrana celular	Proteínas, fosfolípidos	+	+	+
Apéndice				
Pili (fimbrias)	Proteína (pilina)	+ o –	+ o –	–
Flagelos	Proteínas (flagelina y otras)	+ o –	+ o –	–
Núcleo bacteriano				
Citosol	Polirribosomas, proteínas, carbohidratos (glucógeno)	+	+	+
Nucleoide	DNA con RNA y proteínas relacionados	+	+	+
Plásmidos	DNA	+ o –	+ o –	+ o –
Endosporas				
Todos los componentes celulares más dipicolinato y componentes especiales de la envoltura		–	+ o –	–

[a] "+" indica que la estructura está presente de manera invariable, "–" indica que está ausente de manera invariable, "+ o –" indica que la estructura está presente en algunas especies o cepas y ausente en otras.
[b] *Mycoplasma* y *Ureaplasma*.
[c] En *Mycobacterium* forma un complejo con ácidos micólicos y otros lípidos.

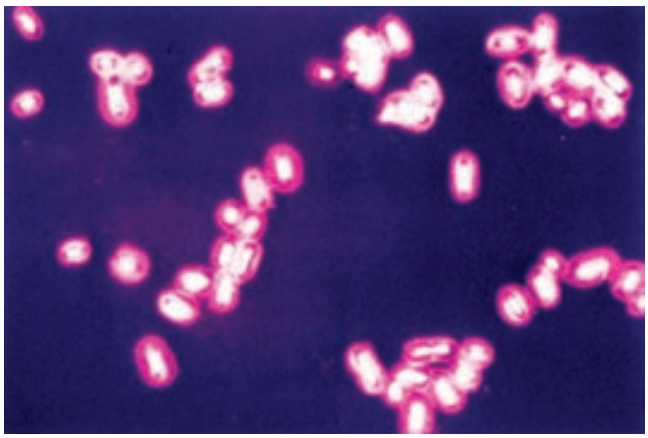


FIGURA 21-3. Cápsula bacteriana. Esta cápsula que rodea las células de *Klebsiella pneumoniae* se ha teñido de rojo. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Gram y se describe con detalle en el capítulo 4. La reacción a la tinción depende de la capacidad de las células teñidas con ciertos tintes para resistir la extracción del tinte con mezclas de etanol y acetona. Las bacterias de las que se extraen con facilidad estos complejos se denominan **gramnegativas** y aquellas que retienen estos complejos se llaman **grampositivas**. De este modo, una respuesta positiva o negativa a la tinción de Gram en una célula identifica cuál de los dos tipos de pared posee. ::: tinción de Gram, pág. 51

La tinción de Gram distingue dos estructuras principales de la envoltura

Casi todas las bacterias con paredes se pueden asignar ahora a una categoría Gram, incluso si no es posible visualizarlas con la tinción misma debido a razones técnicas. Los ejemplos incluyen a los agentes causales de la tuberculosis y de la sífilis. *Mycobacterium tuberculosis* (grampositiva) tiene lípidos en su pared celular que resisten la captación de la mayoría de las tinciones. *Treponema pallidum* (gramnegativa) absorbe las tinciones de manera deficiente, pero también es demasiado delgada para obtener resolución en el microscopio óptico sin iluminación especial. En estos casos, la categorización de Gram se basa en el microscopio electrónico (**figura 21-4**) y en el análisis químico de la pared celular

Las bacterias con una tinción deficiente siguen teniendo una categoría Gram

Pared celular grampositiva

La pared celular grampositiva tiene dos componentes principales, peptidoglucano y ácidos teicoicos, además de carbohidratos y proteínas adicionales, dependiendo de la especie. Un esquema generalizado que ilustra la disposición de estos componentes se representa en la **figura 21-5**. El principal componente es el peptidoglucano, que no se encuentra en otros organismos excepto en las células procariotas. El peptidoglucano consiste en una cadena lineal de glucano con dos azúcares alternadas, *N*-acetilglucosamina (NAG) y ácido *N*-acetilmurámico (NAM) (**figura 21-6**). Cada residuo de ácido murámico contiene un tetrapéptido con aminoácidos L y D alternados. Las cadenas adyacentes de glucano forman entrecruzamientos que crean placas por medio de enlaces de péptidos entre el tercer aminoácido de un tetrapéptido y la D-alanina terminal del otro. Los mismos enlaces cruzados entre otros tetrapéptidos conectan las placas para formar una matriz tridimensional rígida. Los entrecruzamientos implican quizá un tercio de los tetrapéptidos y pueden ser directos o incluir un puente de péptido como, por ejemplo, el puente de pentaglicina en *Staphylococcus aureus*. Los enlaces cruzados se extienden alrededor de la célula, produciendo una molécula gigante parecida a un armazón. El peptidoglucano es muy parecido en todas las bacterias, excepto que existe diversidad en la naturaleza y frecuencia del puente de entrecruzamiento y en la naturaleza de los aminoácidos en ciertas posiciones del tetrapéptido.

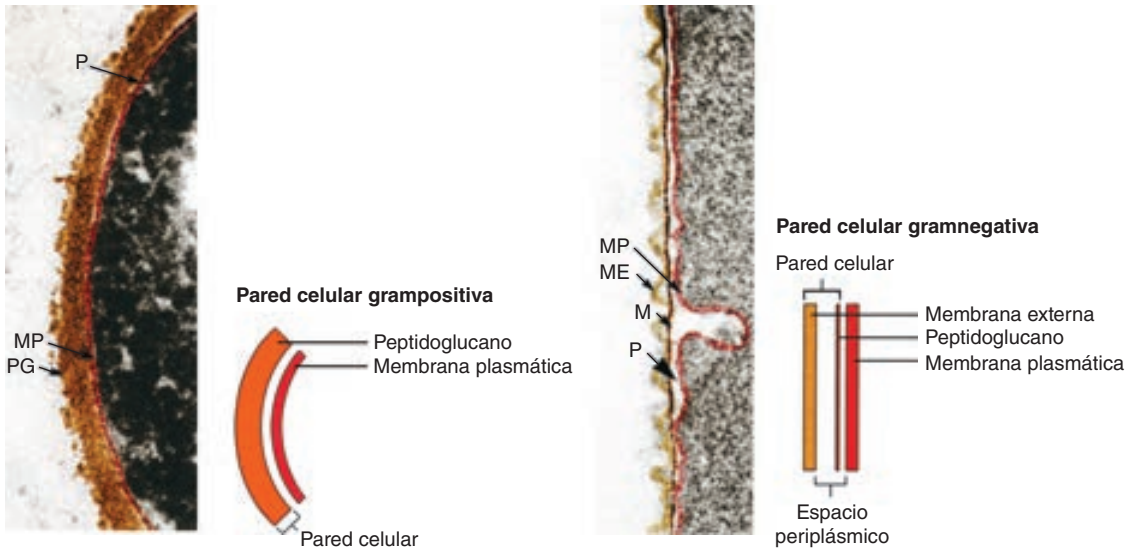


FIGURA 21-4. Paredes celulares grampositivas y gramnegativas. M – Capa de peptidoglucano M o capa de mureína; ME, membrana externa; MP, membrana plasmática; P, espacio periplásmico; PG, pared de peptidoglucano grampositiva. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

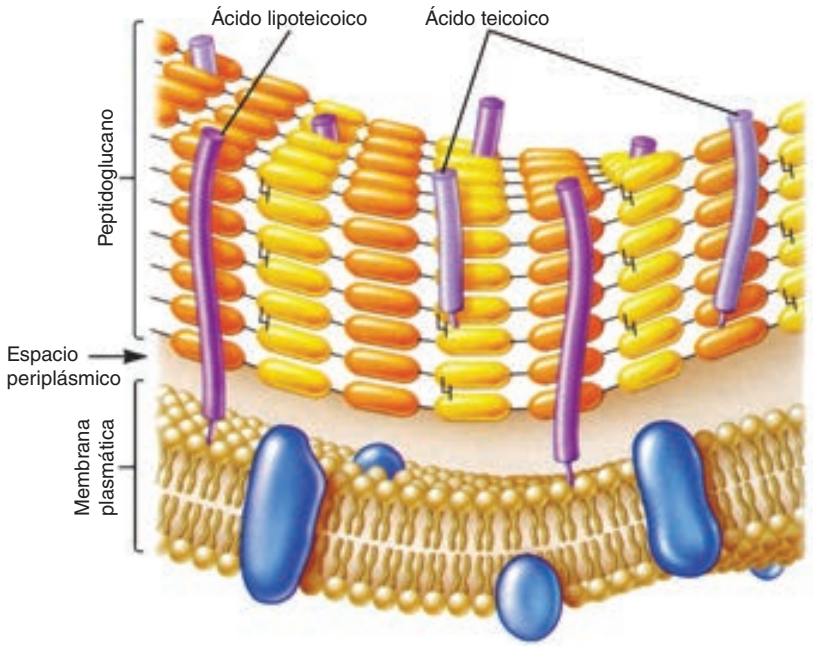


FIGURA 21-5. Envoltura gram-positiva. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Los principales componentes de las paredes grampositivas con peptidoglucano y ácido teicoico

El peptidoglucano incluye cadenas de glucano entrecruzadas con cadenas de péptidos

Un saco similar a un armazón rodea la célula

El saco de peptidoglucano deriva su enorme fortaleza mecánica del hecho de que es una estructura individual con enlaces covalentes. La mayoría de las enzimas encontradas en hospedadores mamíferos y otros sistemas biológicos no degradan el peptidoglucano; una excepción importante es la lisozima, la hidrolasa de las lágrimas y otras secreciones, que fragmenta el enlace glucosídico β-1,4 entre el ácido murámico y los residuos de glucosamina. La función del componente peptidoglucano en la pared celular que le confiere resistencia osmótica y forma a la célula se demuestra con facilidad al eliminarlo o destruirlo. El tratamiento de una célula grampositiva con penicilina (que bloquea la formación de los enlaces cruzados de tetrapéptido) destruye el saco de peptidoglucano y la pared desaparece. A continuación ocurre la lisis inmediata de la célula. Si la célula se protege de la lisis mediante suspensión en un medio aproximadamente isotónico con respecto al interior de la célula, como sacarosa al 20%, la célula se vuelve redonda y forma una esfera llamada **protoplasto**. ::: acción de la penicilina, pág. 311

Los componentes del peptidoglucano proporcionan resistencia contra la mayoría de las enzimas mamíferas.

La pérdida de la pared celular conduce a lisis o producción de protoplastos

Un segundo componente de la pared celular de las bacterias grampositivas es un **ácido teicoico**. Estos compuestos son polímeros ya sea de fosfato de glicerol o fosfato de ribitol, con diversos azúcares, aminoazúcares y aminoácidos como sustituyentes. Las longitudes de la cadena y la naturaleza y ubicación de los sustituyentes varían de una especie a otra y a veces entre cepas dentro de una especie. Hasta 50% de la pared puede estar formada de ácido teicoico, parte de la cual está enlazada de manera covalente con residuos NAM ocasionales de peptidoglucano. De los ácidos teicoicos compuestos por fosfato de poliglicerol, gran parte no están enlazados con la pared sino con un glucolípido en la membrana celular subyacente. Este tipo de ácido teicoico se denomina **ácido lipoteicoico** y parece representar una función de anclaje de la pared a la membrana celular y como una adhesina en la célula epitelial. Aparte de los principales componentes de la pared —peptidoglucano y ácidos teicoicos—, en general las paredes grampositivas tienen menos cantidades de otras moléculas características de su especie. Algunas son polisacáridos, como los antígenos específicos de grupo

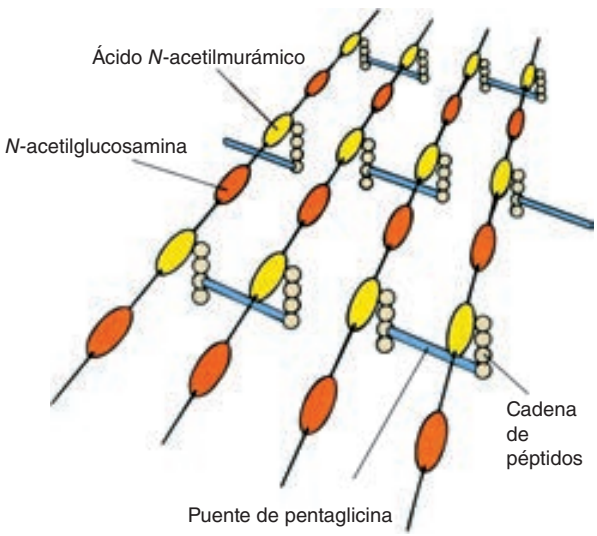


FIGURA 21-6. Estructura de peptidoglucano. Diagrama de un modelo de peptidoglucano. Se muestran las cadenas de polisacáridos, cadenas laterales de tetrapéptidos y puentes de péptidos. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

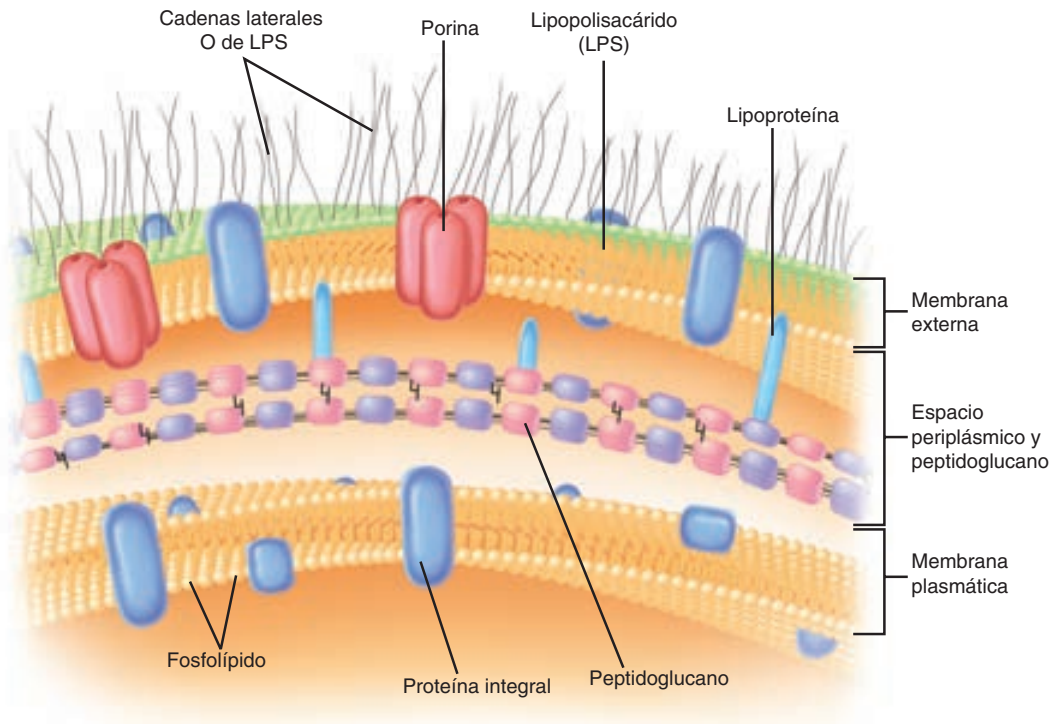


FIGURA 21-7. Envoltura gramnegativa. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

de los estreptococos; otras son proteínas, como la proteína M de los estreptococos grupo A. ::: proteína M, pág. 344

Los ácidos teicoico y lipoteicoico promueven la adhesión y fijan la pared a la membrana

Otros componentes de la pared celular se relacionan con la especie

Pared celular gramnegativa

El segundo tipo de pared celular que se encuentra en las bacterias, la pared gramnegativa, se presenta en la **figura 21-7**. Excepto por la presencia de peptidoglucano, existe poca semejanza química con las paredes celulares de las bacterias grampositivas y su arquitectura es fundamentalmente diferente. En las células gramnegativas, la cantidad de peptidoglucano es muy reducida y parte de ella forma una vaina de una sola capa alrededor de la célula, mientras que el resto forma una sustancia gelatinosa, el **gel periplásmico**, con pocos enlaces cruzados. Fuera de este **periplasma** se encuentra una elaborada membrana externa. Las proteínas en solución en el periplasma consisten en enzimas con funciones hidrolíticas; a veces son enzimas que inactivan los antibióticos, y diversas proteínas de unión que tienen funciones dentro de la quimiotaxis y transporte activo de solutos dentro de la célula. Dentro del periplasma, los oligosacáridos que se secretan en respuesta a las condiciones externas sirven para crear amortiguación contra la presión osmótica.

Una delgada cubierta de peptidoglucano está rodeada de gel periplásmico

Las proteínas periplásmicas tienen funciones de transporte, quimiotácticas e hidrolíticas

El periplasma es una estructura intermembrana que se encuentra entre la membrana celular y una membrana especial que es única de las bacterias gramnegativas, la **membrana externa**. Esta última tiene una estructura general parecida a la mayoría de las membranas biológicas con dos hojuelas opuestas de fosfolípido y proteína; sin embargo, en términos de su composición química, la membrana externa es única en toda la biología. Su hojuela interna consiste en fosfolípidos comunes, pero éstos se reemplazan en la hojuela externa con una molécula especial llamada **lipopolisacárido** (LPS), que es en extremo tóxica para los humanos y otros animales y que se denomina **endotoxina**. Incluso en cantidades mínimas, como aquellas que se libera a la circulación durante el curso de una infección por bacterias gramnegativas, esta sustancia puede provocar fiebre y síndrome de choque llamado **choque gramnegativo** o **choque endotóxico**.

La membrana externa gramnegativa es una bicapa de fosfolipoproteína cuya hojuela (capa) externa es LPS endotóxico

El LPS está formado por un **lípido A** tóxico (un fosfolípido que contiene glucosamina en lugar de glicerol), un **polisacárido nuclear** (que contiene algunos residuos inusuales de carbohidratos y que es bastante constante en estructura entre las especies relacionadas de bacterias) y las **cadenas laterales de polisacárido del antígeno O** (**figura 21-8A** y **B**). El último componente constituye el principal antígeno de superficie de las células gramnegativas.

El lípido A es la fracción tóxica del LPS; los polisacáridos son determinantes antigénicos

La presencia de la membrana externa produce que las bacterias gramnegativas estén cubiertas por una barrera formidable contra la permeabilidad. Pero sin importar el beneficio que les concede la posesión de una pared con una membrana externa, las bacterias gramnegativas deben tomar medidas para el ingreso de los nutrientes. Proteínas estructurales especiales, denominadas **porinas**, forman poros a través de la membrana externa que posibilitan que las moléculas hidrofílicas de soluto se difundan a través de ella y lleguen al periplasma.

La impermeabilidad de la membrana externa se neutraliza con las porinas

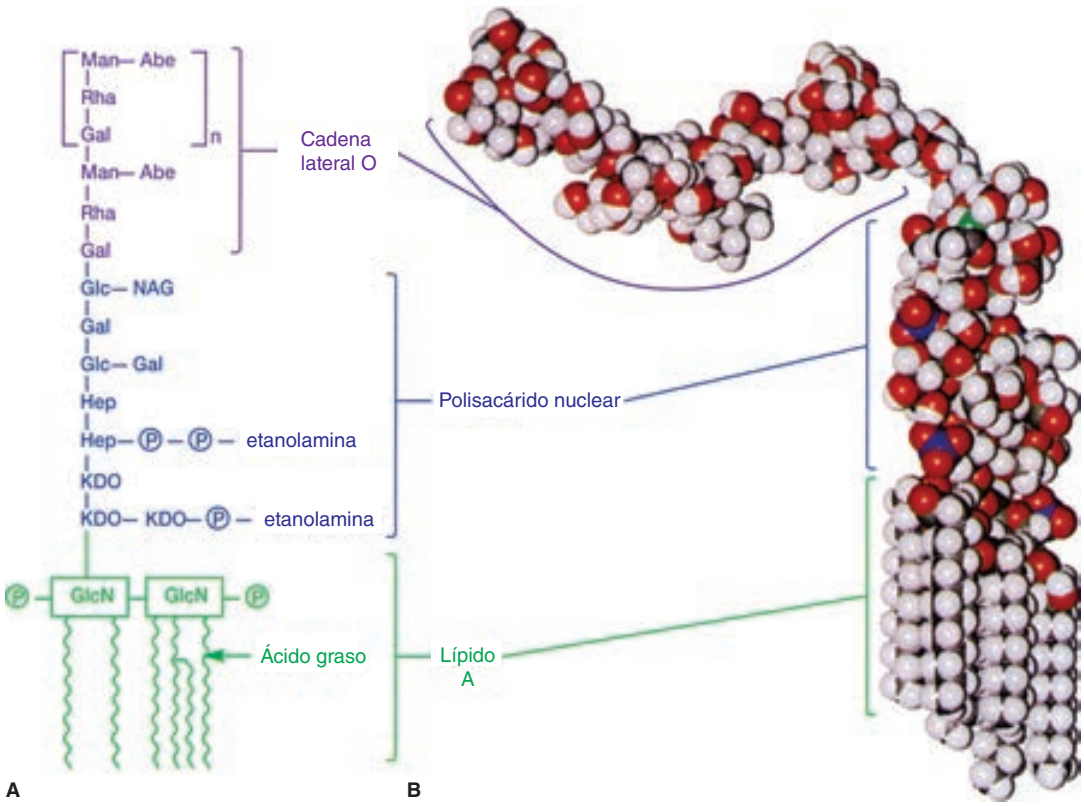


FIGURA 21-8. Estructura del polisacárido. A. Cadena lateral O –formada por azúcares enlazados. Polisacárido nuclear –azúcares enlazados con *N*-acetilglucosamina (NAG) y cetodesoxicolato (KDO). Lípido A –encerrado en la membrana externa. **B.** Modelo molecular. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Al obtener durante su evolución una pared celular con membrana externa, las bacterias gramnegativas han tenido éxito en: (1) crear el periplasma, que acepta las enzimas y proteínas digestivas y protectoras que son importantes en el transporte y quimiotaxis; (2) presentar una superficie externa con fuerte carga negativa, que es importante para evadir la fagocitosis y la acción del complemento, y (3) proporcionar una barrera impermeable que impide la entrada de moléculas peligrosas tales como la lisozima, sales biliares y enzimas digestivas del hospedador, y muchos antibióticos.

La membrana externa tiene muchas funciones

Membrana celular

En general, la membrana celular de las bacterias (**figura 21-9**) es similar a la membrana familiar de dos capas, contiene fosfolípidos y proteínas, y se encuentra en todos los seres vivos; no obstante, tiene dos importantes diferencias. La membrana de la célula bacteriana es excepcionalmente rica en proteínas y no contiene esteroles (excepto micoplasmas). El cromosoma bacteriano está adherido a la membrana celular, la cual representa una función en la segregación de los cromosomas hijos en la división celular, análoga a la función del aparato mitótico de las eucariotas. La membrana es el lugar de síntesis del DNA, de los polímeros de la pared celular y de los lípidos de membrana. Contiene todo el sistema de transporte de electrones de la célula (y, en consecuencia, es funcionalmente análoga a la mitocondria de las eucariotas). Cuenta con proteínas receptoras que funcionan en la quimiotaxis. Como las membranas celulares de las eucariotas, es una barrera selectivamente permeable y contiene proteínas implicadas en el transporte selectivo y activo de solutos. También participa en la secreción de proteínas al exterior (exoproteínas), incluyendo exotoxinas y enzimas hidrolíticas implicadas en la patogénesis de la enfermedad. Por ende, la membrana de la célula bacteriana es el equivalente funcional de la mayoría de los organelos de la célula eucariota y es vital para el crecimiento y conservación de la célula.

Es una bicapa de fosfolípido y proteína que carece de esteroles

Tiene una función en procesos sintéticos, homeostáticos, secretores y de transporte de electrones

Es el equivalente funcional de muchos organelos eucariotas

Flagelos

Los flagelos son organelos moleculares de motilidad encontrados en muchas especies de bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas. Pueden estar distribuidos alrededor de la célula (una disposición llamada peritrica, del griego *trichos,* "pelo"), en un polo (**polar** o **monotrica**) o en ambos extremos de la célula (**lofotrica**). En todos los casos, tienen forma helicoidal e impulsan a la célula al girar en el punto de inserción en la envoltura celular. La presencia o ausencia de flagelos y su posición son características taxonómicas importantes.

Los flagelos son estructuras proteínicas helicoidales que giran y que son responsables de la locomoción

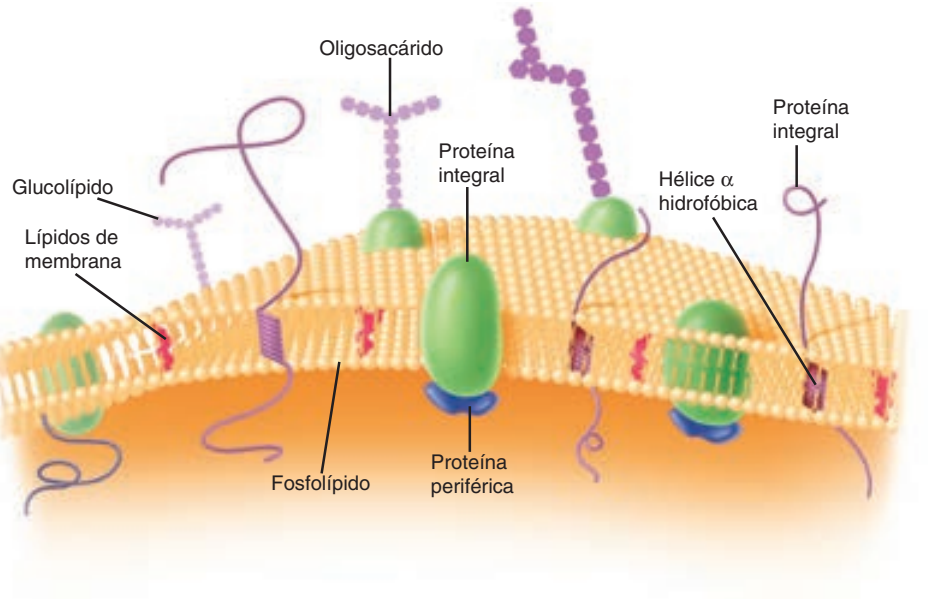


FIGURA 21-9. Membrana plasmática bacteriana. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

El aparato flagelar es complejo, pero consiste por completo en proteínas unidas a la célula por un cuerpo basal que consiste en diversas proteínas organizadas como anillos alrededor de un eje central. Otras estructuras incluyen un gancho que actúa como conexión universal y cojinetes en forma de anillo. Todas éstas impulsan el largo **filamento**, que consiste en moléculas polimerizadas de una sola proteína llamada **flagelina.** La flagelina tiene diversas secuencias de aminoácidos de una cepa a otra. Esto hace que los flagelos sean antígenos superficiales útiles para la diferenciación de las cepas, en particular entre las enterobacterias.

Los flagelos tienen cojinetes en la envoltura de la célula

El filamento del flagelo se compone de la proteína flagelina

■ Pilosidades (pelos)

Las pilosidades (también llamadas fimbrias) son prolongaciones moleculares parecidas a vellosidades que se encuentran sobre la superficie de las células de muchas especies grampositivas y gramnegativas. Están compuestas de moléculas de una proteína llamada **pilina** que está dispuesta para formar un tubo con un centro pequeño y hueco. Existen dos clases generales, las pilosidades comunes y las sexuales (figura 21-33). Las pilosidades **comunes** cubren la superficie de la célula **(figura 21-10)**. En muchos casos son adhesinas, que son responsables de la capacidad de las bacterias para colonizar superficies y células. Tales procesos no siempre son pasivos, dado que algunas pilosidades pueden retraerse mediando los movimientos sobre las superficies celulares. Algunas pilosidades están especializadas en adherirse a ciertos tipos de células, como los enterocitos o las células del epitelio urinario. La misma célula puede tener pilosidades comunes y especializadas. La **pilosidad sexual** participa en el intercambio de material genético entre algunas bacterias gramnegativas. Sólo existe una por célula.

Las pilosidades son prolongaciones tubulares similares a cabello

Las pilosidades tienen funciones de adherencia y pueden "contraerse"

Las pilosidades especializadas median la unión selectiva o transferencia genética

NÚCLEO BACTERIANO

En contraste con la riqueza estructural de las capas y apéndices de la envoltura celular, el interior parece relativamente simple en micrografías de transmisión de electrones de cortes delgados de bacterias. Cuenta con dos regiones claramente visibles, una granular (el citosol) y otra fibrosa (el nucleoide). Además, muchas bacterias poseen plásmidos que en general son corpúsculos circulares de DNA de doble cadena en el citosol que están separados del nucleoide más grande; los plásmidos son demasiado pequeños para poder verlos en cortes delgados de bacterias.

■ Citosol

El denso citosol está rodeado por la membrana celular. Tiene un aspecto granuloso debido a que está repleto de ribosomas, que son

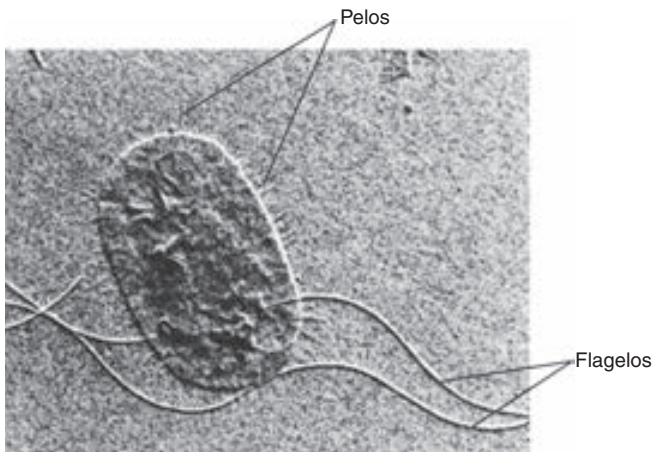


FIGURA 21-10. Flagelos y pelos. Los largos flagelos y numerosos pelos más cortos son evidentes en esta micrografía de *Proteus mirabilis.* (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

mucho más abundantes que en el citoplasma de las células eucariotas. Esto es un reflejo de la mayor tasa de crecimiento de las bacterias. Cada ribosoma es una partícula de ribonucleoproteína que consiste en tres especies de rRNA (5 S, 16 S y 23 S) y más de 50 proteínas. La estructura general de las subunidades (una partícula 50 S más una partícula 30 S) del ribosoma bacteriano 70 S se asemeja a la de los ribosomas eucariotas, pero es más pequeño y difiere lo suficiente en función de que un número muy grande de antimicrobianos tienen como blanco al ribosoma procariota. El número de ribosomas varía en forma directa con respecto a la tasa de crecimiento de la célula. Excepto para las funciones asociadas con la membrana celular, todas las reacciones metabólicas de la célula ocurren en el citosol.

El citosol contiene ribosomas 70 S

El número varía según la tasa de crecimiento

Nucleoide

El genoma bacteriano reside en un solo cromosoma (existen raras excepciones) y consiste típicamente en cerca de 4 000 genes codificados en una molécula circular grande de DNA de doble cadena, que contiene cerca de 5 millones de pares de bases de nucléotidos. Esta molécula mide más de 1 mm de longitud y, en consecuencia, supera la longitud de la célula en aproximadamente 1 000 veces. El ajustado empaquetamiento desplaza los ribosomas y otros componentes del citosol, creando regiones que contienen un cromosoma, cubierto en general por poliaminas y ciertas proteínas especializadas de enlace de DNA. La cadena de DNA de doble hélice presenta superenrollamientos y se adhiere a la membrana celular, a alguna estructura central, o ambas, en una gran cantidad de puntos. Esto crea dobleces de DNA, cada uno de los cuales está enrollado de manera independiente en un ceñido haz. Cada cuerpo nuclear corresponde a una molécula de DNA. El número de cuerpos nucleares varía en función de la tasa de crecimiento; las células en reposo tienen uno y las células en rápido crecimiento llegan a tener hasta cuatro.

Es un cromosoma circular de DNA de doble cadena superenrollado

Se adhiere a la membrana celular y a estructuras centrales

La ausencia de membrana nuclear confiere a la célula procariota una gran ventaja para el crecimiento rápido en ambientes cambiantes. Los ribosomas pueden traducir moléculas de mRNA incluso en el momento en que estas últimas se están sintetizando; no se necesita ningún transporte de mRNA del sitio donde se fabrica al sitio donde funciona.

Plásmidos

Muchas bacterias contienen pequeñas moléculas de DNA de doble cadena que en general son circulares y cerradas en forma covalente, separadas del cromosoma. En una célula puede estar presente un tipo de plásmido o varias copias del mismo plásmido. Muchos plásmidos transmiten genes que codifican la producción de enzimas que protegen a la célula de las sustancias tóxicas. Por ejemplo, es frecuente que la resistencia a los antibióticos esté determinada por los plásmidos. Muchos atributos de la virulencia, como la producción de algunos pelos y de algunas endotoxinas, también están determinados por los genes en los plásmidos.

Los plásmidos son pequeñas moléculas de DNA de doble cadena generalmente circulares

ESPORAS

Las **endosporas** son formas pequeñas, deshidratadas y metabólicamente inactivas que producen algunas bacterias en respuesta a la limitación de nutrientes o a una señal relacionada de dificultades futuras. Muy pocas especies producen esporas (el término se emplea en general como equivalente de endosporas), pero éstas son particularmente comunes en el ambiente. Algunas bacterias formadoras de esporas tienen gran importancia en la medicina, causando enfermedades tales como el carbunco, gangrena gaseosa, tétano y botulismo. Todas las bacterias formadoras de esporas son bacilos grampositivos. La endospora bacteriana no es una estructura reproductiva. Una célula forma una espora en condiciones adversas (proceso que se denomina **esporulación**). La espora puede persistir durante largo tiempo (siglos) y entonces, al momento de ocurrir estimulación apropiada, dan lugar a una sola célula bacteriana (**germinación**). En consecuencia, las esporas son dispositivos de supervivencia más que reproductivos.

Las endosporas son formas resistentes e inactivas de algunas bacterias grampositivas

La formación de esporas permite la supervivencia en condiciones adversas

Las esporas de algunas especies pueden tolerar extremos de pH y temperatura, incluyendo el agua hirviente, durante periodos sorprendentes. La resistencia térmica se obtiene a través del bajo contenido de agua y la presencia de una gran cantidad de una sustancia que sólo se encuentra en las esporas, el **dipicolinato de calcio**. La resistencia a las sustancias químicas y, hasta cierto grado, a la radiación se apoya en las cubiertas especiales sumamente fuertes que rodean a la espora. Éstas incluyen una **membrana de la espora** (equivalente a la anterior membrana celular); una **corteza** gruesa compuesta de una forma especial de peptidoglucano; una **capa cortical** formada por una proteína estructural indisoluble rica en cisteína y parecida a queratina; y, por último, una capa externa de lipoproteína y carbohidrato llamada **exosporio.**

La resistencia de la espora se debe a su estado deshidratado, al dipicolinato de calcio y a recubrimientos especializados

La esporulación está en constante investigación. Provoca gran interés el proceso molecular mediante el cual una célula origina un producto sumamente diferenciado que es incapaz de crecer en forma inmediata, pero que puede sostener el crecimiento después de largos periodos de inactividad bajo condiciones extremas de calor, desecación e inanición. En general, el proceso implica el aislamiento inicial de un nucleótido y de su citosol circundante por invaginación de la membrana celular, con adiciones posteriores de las capas especiales de la espora (**figura 21-11**). La germinación comienza con la activación por medio de condiciones térmicas, ácidas o de reducción. Finalmente, el inicio de la germinación conduce al brote de una nueva célula vegetativa con el mismo genotipo de la célula que produjo la espora.

La germinación reproduce una célula idéntica a aquella que se produjo por esporulación

CRECIMIENTO Y METABOLISMO BACTERIANO

El crecimiento de las bacterias ocurre mediante un progreso ordenado de procesos metabólicos seguidos de división celular por fisión

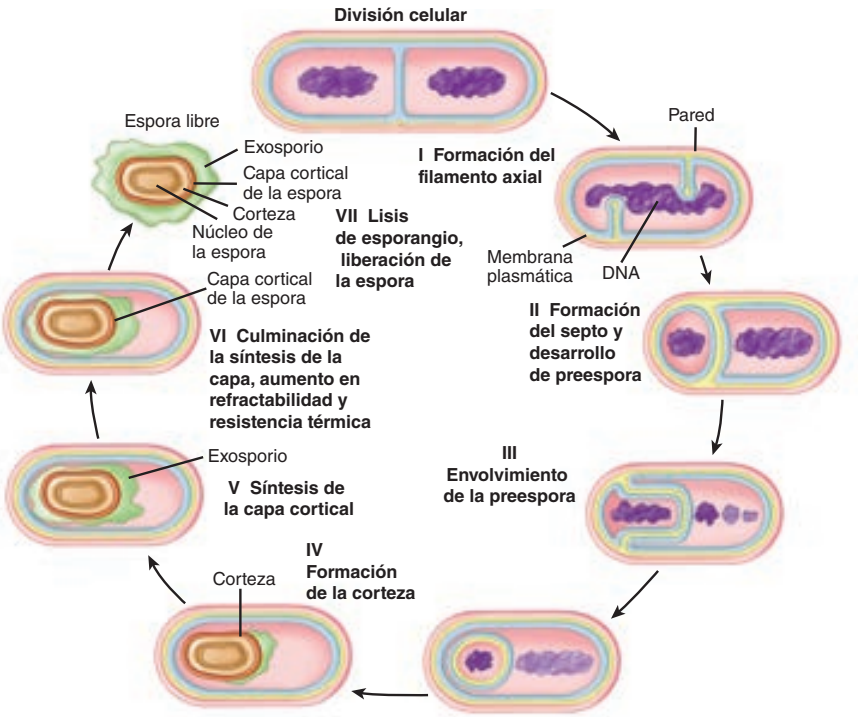

División celular
Espora libre
Exosporio
Capa cortical de la espora
Corteza
Núcleo de la espora
Capa cortical de la espora
VI Culminación de la síntesis de la capa, aumento en refractabilidad y resistencia térmica
Exosporio
V Síntesis de la capa cortical
Corteza
IV Formación de la corteza
I Formación del filamento axial
Pared
Membrana plasmática
DNA
II Formación del septo y desarrollo de preespora
III Envolvimiento de la preespora
VII Lisis de esporangio, liberación de la espora

FIGURA 21-11. Etapas de formación de esporas bacterianas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

binaria. Esto requiere del metabolismo, que produce el material celular a partir de sustancias nutritivas en el ambiente; regulación, que coordina de manera ordenada el avance de cientos de procesos bioquímicos independientes; y, por último, división celular, que produce dos unidades vivas independientes a partir de una.

El crecimiento requiere de metabolismo, regulación y división por fisión binaria

METABOLISMO DE LAS BACTERIAS

Muchos de los principios del metabolismo son universales. Esta sección se enfoca en los aspectos únicos del metabolismo bacteriano que son importantes en medicina. La necesidad de comparar las rutas seguidas por bacterias y mamíferos se reduce por el hecho de que gran parte de lo que sabemos sobre el metabolismo humano se deriva del trabajo con *Escherichia coli.*

Las amplias diferencias entre las bacterias y las células eucariotas humanas pueden resumirse de la siguiente manera:

- **Velocidad.** Las bacterias metabolizan a una tasa de 10 a 100 veces mayor.
- **Versatilidad.** Las bacterias utilizan compuestos más diversos como fuente de energía y son mucho más variadas en sus requerimientos nutricionales.
- **Sencillez.** La organización de la célula procariota posibilita que las bacterias sinteticen macromoléculas eficientemente.
- **Naturaleza única.** Algunos procesos de biosíntesis, como los que producen peptidoglucano, liposacáridos y toxinas, son específicos de las bacterias.

El metabolismo bacteriano es sumamente complejo. La célula bacteriana se sintetiza a sí misma y genera energía por medio de hasta 2 000 reacciones químicas. Estas reacciones se pueden clasificar según su función en los procesos metabólicos de producción de energía, biosíntesis, polimerización y ensamblaje.

Reacciones energéticas

Las reacciones energéticas proporcionan energía a la célula y 12 metabolitos precursores utilizados en las reacciones de biosíntesis (**figura 21-12**). El primer paso es la captura de nutrientes del ambiente. Aparte del agua, oxígeno y bióxido de carbono, casi ningún nutriente importante ingresa a la célula por **difusión simple**, debido a que la membrana celular es una barrera muy eficiente. Parte del transporte ocurre por medio de **difusión facilitada**, en la que una proteína portadora en la membrana celular, específica de un determinado compuesto, participa en el traslado de las moléculas de esa sustancia de un lado a otro de la membrana (**figura 21-13A** y **B**). Debido a que no participa ningún tipo de energía, este proceso sólo puede funcionar a la par, y nunca en contra, del gradiente de concentración de un soluto determinado.

Los sustratos ingresan a pesar de las barreras contra la permeabilidad

La difusión facilitada implica el transporte realizado por proteínas portadoras

Los mecanismos de transporte activo implican moléculas específicas de proteína como portadoras de solutos particulares, pero el proceso está asociado con energía y, por ende, puede establecer un gradiente de concentración. Esto es, el transporte activo puede bombear "a contracorriente". Las bacterias tienen múltiples sistemas de transporte activo, algunos de las cuales implican proteínas de enlace dependientes de ATP (**figura 21-14**) y otros que demandan bombas de protones impulsadas por transporte de electrones dentro de la membrana celular energizada. Otro mecanismo, deno-

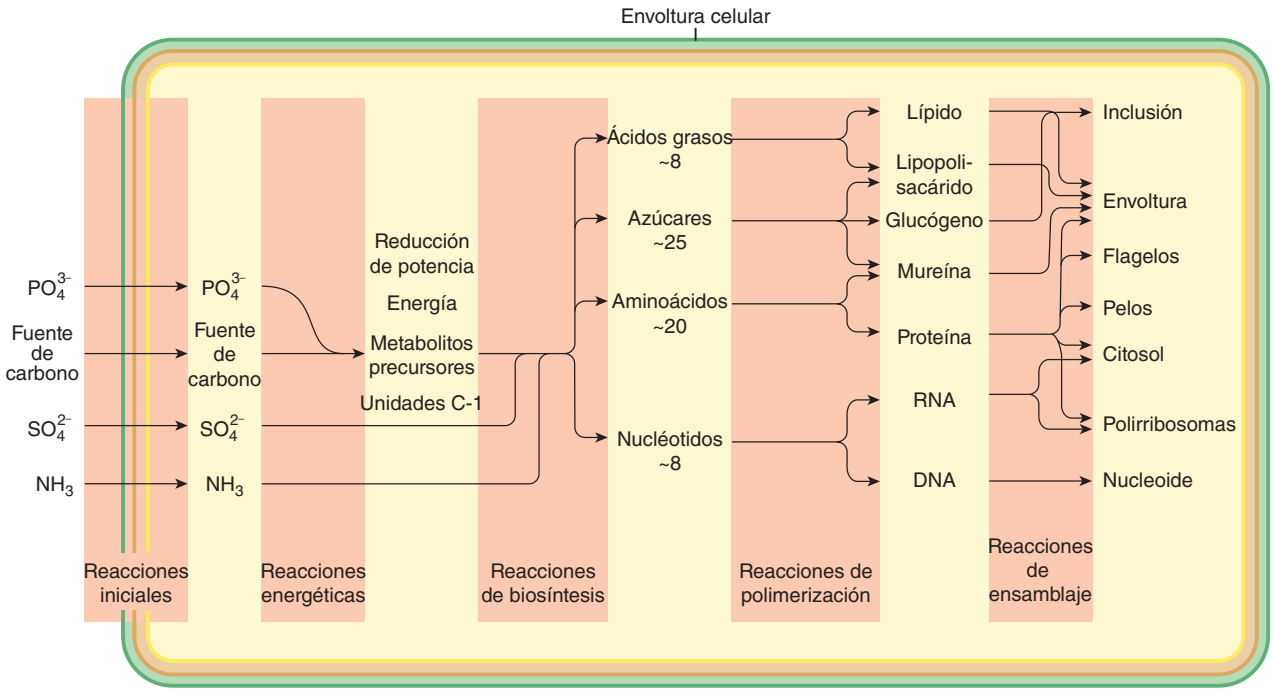


FIGURA 21-12. Metabolismo bacteriano. Patrón general del metabolismo que conduce a la síntesis de una célula bacteriana a partir de glucosa.

minado **translocación de grupo**, implica la conversión química del soluto en otra molécula al momento de transportarla.

El transporte activo implica el enlace de proteínas y ATP o energía del gradiente de protones

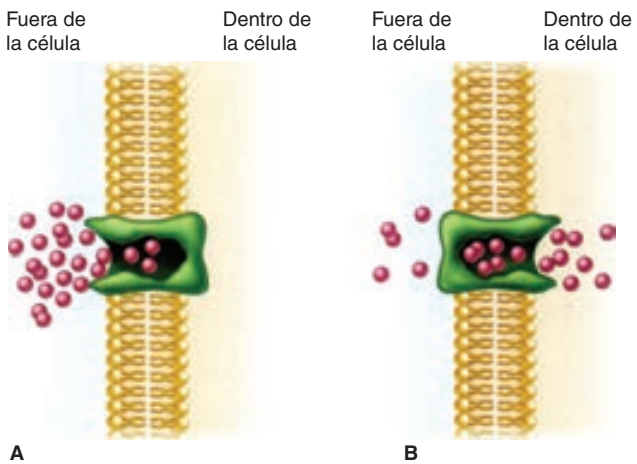


FIGURA 21-13. Difusión facilitada. A. El portador de membrana puede cambiar la conformación después de enlazar una molécula externa y liberar posteriormente la molécula al interior de la célula. **B.** Entonces regresa a la posición orientada hacia el exterior y está lista para enlazar otra molécula de soluto. Debido a que no existe uso de energía, las moléculas continúan entrando sólo mientras su concentración sea mayor en el exterior. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

El transporte de hierro y otros iones metálicos necesarios en pequeñas cantidades para el crecimiento es un aspecto especial y de particular importancia para la virulencia. En la sangre humana y otros líquidos corporales existe poco Fe^{3+} libre, debido a que lo capturan las proteínas de enlace de hierro (p. ej., **transferrina** en la sangre y **lactoferrina** en las secreciones). Las bacterias necesitan el hierro para crecer, y su colonización de hospedadores humanos

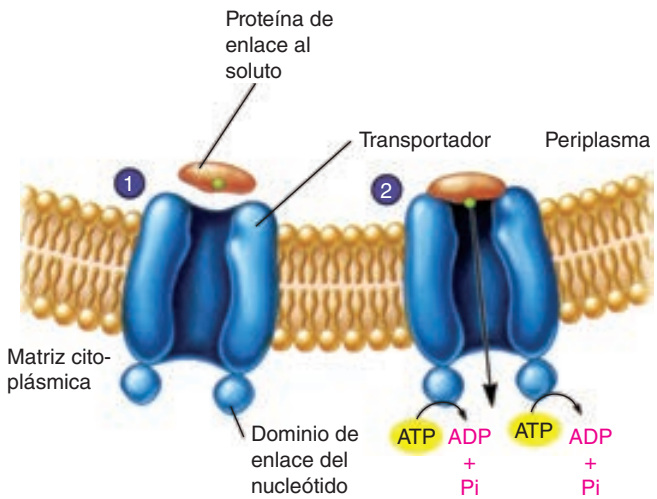


FIGURA 21-14. Transporte activo. 1. La proteína de enlace al soluto se une con el sustrato a transportar y se acerca al complejo transportador. **2.** La proteína de enlace al soluto traspasa la membrana con ayuda de hidrólisis de ATP. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

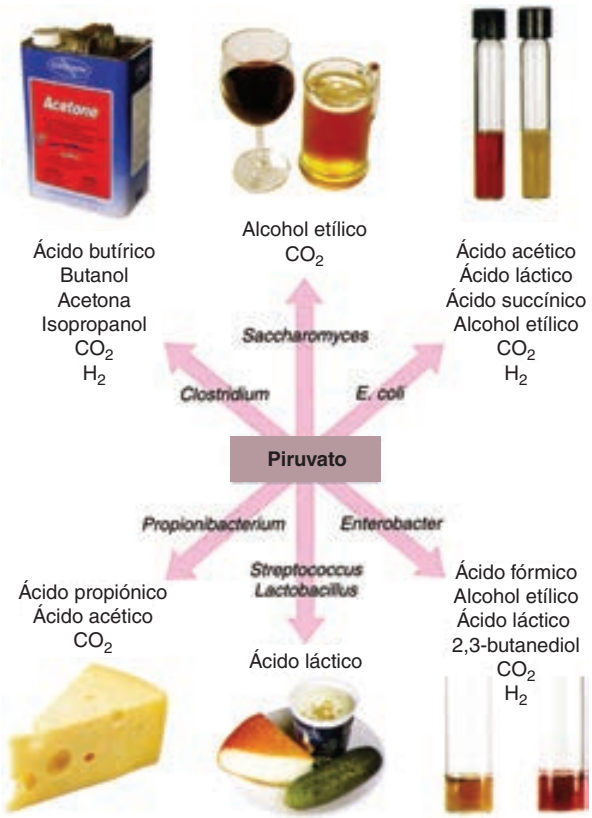


FIGURA 21-15. Productos finales de las vías de fermentación. Debido a que un tipo dado de organismo utiliza una vía característica de fermentación, los productos finales pueden emplearse como marcadores para identificación. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

requiere la captura de hierro. Las bacterias secretan **sideróforos** (agentes quelantes específicos del hierro) para atrapar el Fe^{3+}; entonces, el quelante que contiene hierro se transporta dentro de la bacteria por medio de transporte activo específico.

Los sideróforos bacterianos son agentes quelantes del hierro que se transportan en forma activa dentro de la célula

Una vez dentro de la célula, las moléculas de azúcar u otras fuentes de carbono y energía se metabolizan a través de la vía glucolítica Embden-Meyerhof, la vía de pentosa fosfato y el ciclo de Krebs para producir los compuestos de carbono necesarios para la biosíntesis. Algunas bacterias tienen vías energéticas centrales (p. ej., vía de Entner-Doudoroff) aparte de aquellas conocidas en el metabolismo mamífero.

Las vías energéticas centrales producen los precursores biosintéticos

En conjunto, las vías energéticas centrales producen los 12 metabolitos precursores. Las conexiones con las vías de **fermentación** y **respiración** permiten la reoxidación de la coenzima reducida dinucléotido de nicotamida y adenina (NADH) para convertirse en NAD^+ y la generación de ATP. La bacteria fabrica ATP mediante fosforilación en la fermentación o por una combinación de fosforilación del sustrato y fosforilación oxidativa en la respiración. (Las bacterias fotosintéticas no son importantes para la medicina.)

Las vías de fermentación y respiración requieren cada una la regeneración de ATP y NAD^+

La **fermentación** es la transferencia de electrones y protones por medio de NAD^+ directamente a un aceptor orgánico. El piruvato ocupa un papel central en la fermentación (**figura 21-15**). La fermentación es una manera ineficiente de generar ATP y, en consecuencia, deben fermentarse grandes cantidades de azúcar para satisfacer en forma anaerobia los requerimientos de las bacterias. En la fermentación se producen grandes cantidades de ácidos orgánicos y alcoholes. Los compuestos que se producen dependen de la vía particular de fermentación que emplea una especie determinada y, por ende, el perfil de productos de la fermentación es un auxiliar diagnóstico en el laboratorio clínico.

La fermentación implica la transferencia directa de protón y electrón al aceptor orgánico

La eficiencia en la generación de ATP es baja

La **respiración** implica vías energéticas en las que la oxidación del sustrato se conjunta con el transporte de electrones a través de una cadena de portadores hasta algún aceptor final, que con frecuencia, aunque no siempre, es el oxígeno molecular. Otros compuestos inorgánicos (p. ej., nitrato) al igual que orgánicos (p. ej., succinato) pueden servir como el aceptor final de electrones y, por ende, muchos organismos que no tienen capacidad de fermentación pueden vivir en ausencia de oxígeno. La respiración es un generador eficiente de ATP. La respiración en procariotas, al igual que en las células eucariotas, ocurre por medio de enzimas asociadas con la membrana, pero en las procariotas, la membrana celular en lugar de las membranas mitocondriales es la que proporciona el sitio físico.

La respiración utiliza cadena de electrones para las que el oxígeno es en general el aceptor terminal

La respiración es productora eficiente de energía

Aerobios y anaerobios

Al evolucionar para la colonización de cualquier rincón del planeta, por pequeño que sea, las bacterias han desarrollado diferentes respuestas al oxígeno. Una manera conveniente de clasificar a las bacterias es de acuerdo con sus actividades de fermentación y respiración, pero también en forma más general según su respuesta común ante la presencia de oxígeno. La respuesta depende de su capacidad genética para fermentar y respirar, pero también de su capacidad para protegerse de los efectos dañinos del oxígeno.

Las bacterias exhiben diferentes respuestas características ante el oxígeno

Aunque el oxígeno en sí mismo es poco tóxico, da lugar cuando menos a dos sustancias sumamente reactivas y tóxicas, el **peróxido de hidrógeno** (H_2O_2) y al **anión superóxido** (O^{2-}). El peróxido se produce mediante las reacciones en las que los electrones y protones se transfieren a O_2 como aceptor final. El radical superóxido se produce como un intermediario entre la mayoría de las reacciones que reducen el O_2 molecular. La **dismutasa del superóxido**, una enzima que se encuentra en todos los organismos (procariotas y eucariotas) que sobreviven la presencia de oxígeno, le resta toxicidad en forma parcial al superóxido. Las bacterias que carecen de la capacidad para producir dismutasa del superóxido y la catalasa son muy sensibles a la presencia del oxígeno molecular y, en general, deben desarrollarse en forma anaerobia utilizando la fermentación. Las bacterias que poseen estas enzimas protectoras pueden desa-

CUADRO 21-2 Clasificación de las bacterias según su respuesta al oxígeno

	RESPUESTA DE CRECIMIENTO				
TIPO DE BACTERIA	AEROBIA	ANAEROBIA	POSESIÓN DE CATALASA Y DISMUTASA DEL SUPERÓXIDO	COMENTARIO	EJEMPLO
Aerobia	+	–	+	Requiere O_2; no puede fermentar	*Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus anthracis*
Anaerobia	–	+	–[a]	Muere a causa del O_2; fermenta en ausencia de O_2	*Clostridium botulinum, Bacteroides melaninogenicus*
Facultativa	+	+	+	Respira con O_2; fermenta en ausencia de O_2[c]	*Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus*
Microaerófila	+[b]	+[b]	+	Crece mejor con bajo nivel de concentración de O_2; puede crecer sin O_2	*Campylobacter jejuni*

[a] Muchos anaerobios patógenos producen catalasa, dismutasa del superóxido, o ambas.
[b] Óptimo crecimiento con 5 a 10% de O_2.
[c] Algunas fermentan en presencia o ausencia de O_2.

rrollarse en presencia del oxígeno, pero que utilicen o no el oxígeno en el metabolismo depende de su capacidad para respirar. La posibilidad de que estas bacterias resistentes al oxígeno puedan crecer en forma anaerobia depende de su capacidad para fermentar.

El metabolismo aeróbico produce radicales peróxido y oxígeno tóxico

La dismutasa del superóxido y la peroxidasa permiten el desarrollo en presencia de aire; su ausencia requiere anaerobiosis estricta.

Los organismos que crecen en el aire pueden tener o no una vía respiratoria

Diversas combinaciones de estas dos características (resistencia al oxígeno y la capacidad para utilizar el oxígeno molecular como un aceptor final) se representan en diferentes especies de bacterias, lo cual da por resultado las cuatro clases generales que se presentan en el **cuadro 21-2**. Las bacterias **aerobias** requieren oxígeno y metabolizan por medio de la respiración; las **anaerobias** se inhiben o mueren a causa del oxígeno y utilizan sólo la fermentación. Las bacterias **facultativas** (la mayoría de los patógenos) crecen bien en condiciones aerobias o anaerobias. Si existe oxígeno disponible, respiran; en caso contrario, emplean la fermentación. Algunas bacterias facultativas fermentan incluso cuando existe oxígeno. Las bacterias **microaerófilas** se encuentran en un sitio intermedio, al requerir de 5 a 10% de oxígeno para un óptimo crecimiento. Dentro de cada clase existen patógenos importantes. Aunque la mayoría de los anaerobios en el mundo microbiano siguen de manera estricta los criterios asentados en el cuadro 21-2, muchos de los anaerobios patógenos son, de hecho, moderadamente aerotolerantes y poseen bajos niveles de dismutasas del superóxido y peroxidasas. Aunque prefieren condiciones anaerobias para su crecimiento, esta característica les permite sobrevivir a la breve exposición al oxígeno que es inherente al inicio de la enfermedad. ::: patógenos tolerantes al oxígeno, pág. 394

Los aerobios requieren oxígeno y los anaerobios mueren a causa de éste

Las bacterias facultativas crecen de cualquier manera

Los anaerobios patógenos toleran breves exposiciones al oxígeno

Biosíntesis

Las reacciones de biosíntesis forman una red de vías que conducen de los metabolitos precursores (obtenidos por medio de las reacciones energéticas) a los muchos aminoácidos, nucleótidos, azúcares, aminoazúcares, ácidos grasos y otros componentes básicos que se necesitan para las macromoléculas (figura 21-12). Además de los precursores del carbono, se necesitan grandes cantidades del dinucléotido fosfato de nicotinamida y adenina, ATP, amino nitrógeno y alguna fuente de azufre para la biosíntesis de estos elementos iniciales. Estas vías son similares en todas las especies, pero las especies bacterianas difieren en gran medida en cuanto a las vías que poseen. Debido a que todas las células requieren los mismos componentes básicos, aquellos que no pueden producirse dentro de una determinada célula deben obtenerse preformados del ambiente.

La biosíntesis requiere metabolitos precursores, energía, amino nitrógeno, azufre y posibilidades de reducción

Los requisitos nutricionales difieren dependiendo de la capacidad de síntesis

Existen relativamente pocas vías de biosíntesis que sean únicas de las bacterias, pero algunas forman una base para la vulnerabilidad bacteriana o para su patogenicidad. Debido a que las bacterias deben sintetizar ácido fólico en lugar de utilizarlo preformado de su ambiente, la inhibición de esas vías es la base para la acción antibacteriana de las sulfonamidas y trimetoprim. La catalización de la ribosilación de ADP (**figura 21-16**) es el mecanismo de acción de múltiples toxinas, incluyendo las toxinas de la difteria (TD) y del cólera (TC). Para lograr esto, la unidad activa de la toxina se une tanto con el dinucléotido de nicotinamida y adenina (NAD) de los líquidos corporales como con su proteína blanco. Esto cataliza la transferencia de un grupo de ADP-ribosa a la proteína provocando que se inactive. El resultado biológico de esta inactivación depende de la función de la proteína blanco. Si ésta es crucial para un proceso como la síntesis de proteína, el resultado es la muerte de la célula. Si es una proteína reguladora, el proceso que controla puede tener una regulación ascendente o descendente.

Pocas vías son únicas de las bacterias

La ribosilación de ADP es la acción de múltiples toxinas

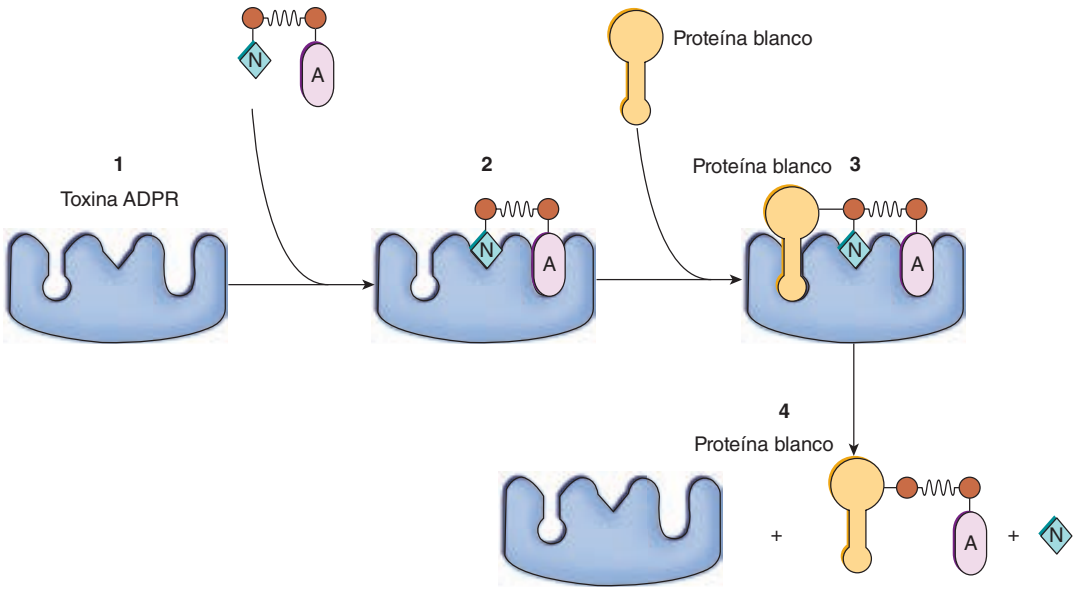


FIGURA 21-16. Ribosilación de ADP (ADPR). 1. La unidad activa de la toxina se enlaza con el dinucléotido de nicotinamida y adenina (NAD) que está presente en los líquidos. **2.** La toxina también enlaza una proteína celular, su proteína blanco. **3.** Un grupo de ADP-ribosa se transfiere a la proteína inactivándola. **4.** La toxina se libera para repetir el proceso.

Reacciones de polimerización

La polimerización del DNA se denomina **replicación**. La replicación siempre inicia en sitios especiales del cromosoma y después procede en forma bidireccional alrededor del cromosoma circular (**figura 21-17**). La síntesis de DNA en cada horquilla de replicación se llama semiconservadora porque cada una de las cadenas de DNA sirve como plantilla para la síntesis de su complemento y, en consecuencia, una de las dos cadenas de la nueva molécula de doble cadena se conserva a partir del cromosoma original. Algunos de los agentes quimioterapéuticos derivan su toxicidad selectiva para las bacterias de las características únicas de la replicación del ácido desoxirribonucleico procariota. Los compuestos sintéticos de quinolona inhiben la ácido desoxirribonucleico girasa, una de las muchas enzimas que participan en la replicación del ácido desoxirribonucleico.

La replicación semiconservadora bidireccional ocurre en las horquillas de replicación

Los inhibidores de DNA girasa tienen una toxicidad selectiva para las bacterias

Transcripción es la síntesis de RNA. La transcripción en las bacterias difiere de diversos modos con respecto a la que ocurre en las células eucariotas. Una diferencia es que todas las formas del RNA bacteriano (mRNA, tRNA y rRNA) se sintetizan por medio de la misma enzima, **RNA polimerasa**. Esta enzima es una molécula grande y compleja con una subunidad (subunidad δ) que localiza secuencias específicas de DNA, llamadas promotores, que anteceden a todas las unidades transcripcionales. Es notable que el ácido ribonucleico mensajero bacteriano se sintetiza, utiliza y degrada en unos cuantos minutos. La RNA polimerasa de las bacterias es el blanco del antimicrobiano **rifampicina**, que bloquea el inicio de la transcripción.

Una sola RNA polimerasa compone todas las formas del RNA bacteriano

La rifampicina inhibe la RNA polimerasa

Traducción es el nombre que se da a la síntesis de proteínas. Las bacterias activan los 20 componentes básicos de proteína durante su unión con moléculas específicas de RNA de transferencia. Factores proteínicos solubles llevan los aminoacil-tRNA a los ribosomas y allí los aminoácidos se polimerizan en cadenas de polipéptidos siguiendo la secuencia de codones en el mRNA que se está traduciendo. Al haber donado sus aminoácidos, el tRNA se libera del ribosoma para regresar a otro ciclo de aminoacilación. Muchos agentes antimicrobianos derivan su toxicidad selectiva para las bacterias de las características y proteínas únicas del aparato de traducción procariota. De hecho, la síntesis de proteínas es el blanco de una mayor variedad de antimicrobianos que cualquier otro proceso metabólico. La transcripción y la traducción se ilustran en la **figura 21-18**.

Los residuos de aminoácidos se polimerizan a partir de tRNA específicos, según la instrucción dada por el mRNA

Muchos antimicrobianos actúan sobre la maquinaria de traducción de las bacterias

La traducción del mRNA ocurre en forma simultánea con la transcripción

Síntesis de peptidoglucano

Otras reacciones de polimerización implican síntesis de peptidoglucano, fosfolípidos, LPS y polisacárido capsular. Todas estas reacciones implican los componentes básicos activados que se polimerizan o ensamblan dentro o en la superficie exterior de la membrana citoplásmica. La más peculiar de éstas es el **peptidoglucano**, que está completamente ausente en las células eucariotas. La síntesis del peptidoglucano ocurre en tres compartimentos de la célula. A continuación se resumen los pasos implicados, los cuales

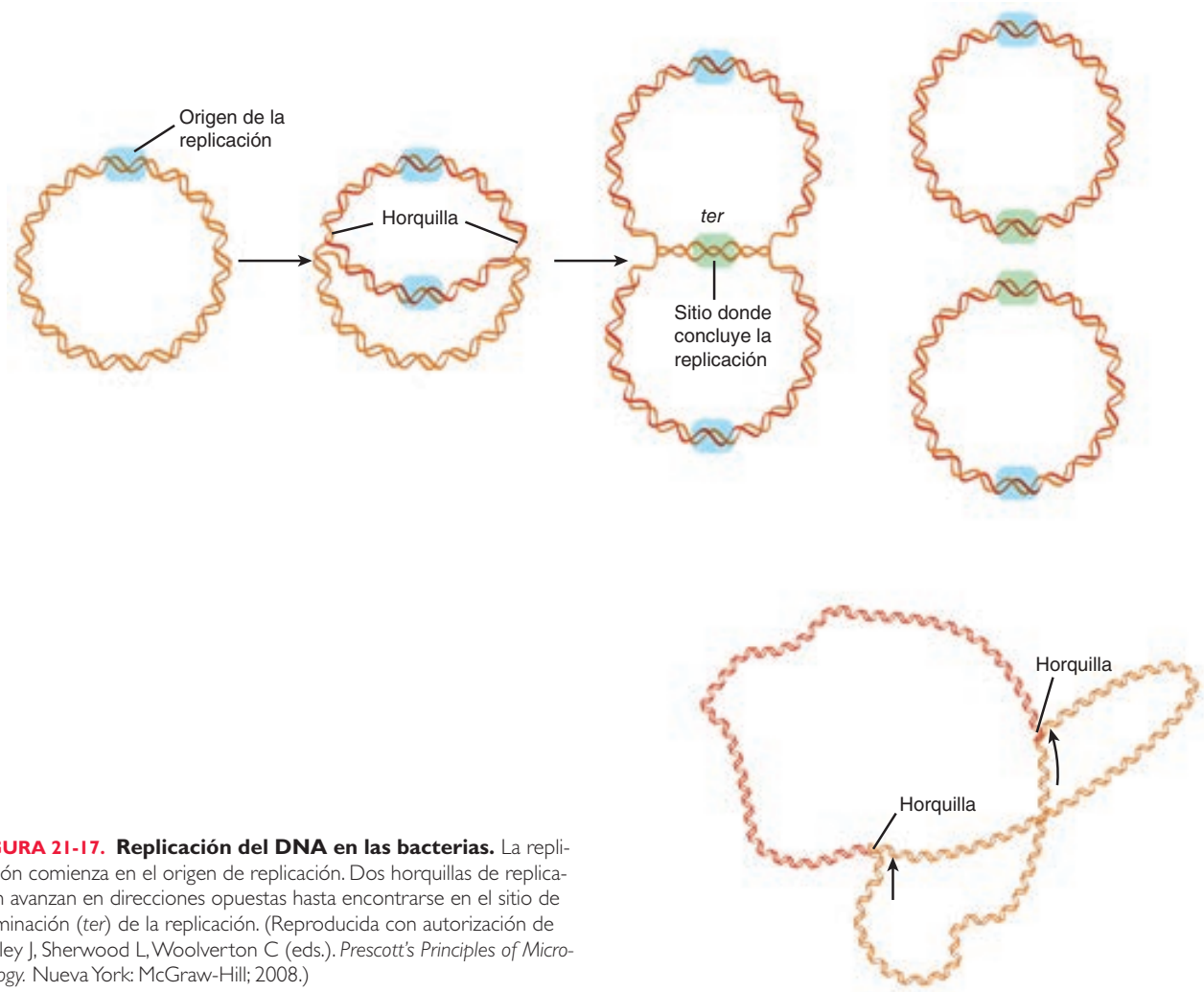


FIGURA 21-17. Replicación del DNA en las bacterias. La replicación comienza en el origen de replicación. Dos horquillas de replicación avanzan en direcciones opuestas hasta encontrarse en el sitio de terminación (*ter*) de la replicación. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

se ilustran en la **figura 21-19** junto con los puntos de ataque de algunos antimicrobianos que bloquean pasos del proceso:

1. **En el citosol**, una serie de reacciones conducen a la síntesis, sobre un portador nucléotido (UDP), de un residuo de ácido *N*-acetilmurámico (NAM) que lleva un pentapéptido.

El NAM y el péptido unido a éste se sintetizan en el citosol

2. Después, este precursor se adhiere, con la liberación de UMP, a un portador especial parecido a un lípido en la membrana celular denominado **bactoprenol**. Dentro de la membrana celular, la *N*-acetilglucosamina (NAG) se añade al precursor, junto con cualesquiera aminoácidos que en esta especie particular formarán el puente entre tetrapéptidos adyacentes.

Un precursor se añade al portador bactoprenol
Se añaden el NAG y los aminoácidos puente

3. **Fuera de la membrana celular**, esta subunidad de disacáridos se une al extremo de la cadena de glucano en desarrollo y después se forman por medio de **transpeptidasas** los enlaces cruzados entre cadenas que dan su fortaleza a la macromolécula (**figura 21-20**). Estas enzimas también se denominan **proteínas de unión a la penicilina** (**PBP**) por su propiedad de enlazar este antibiótico. Estas transpeptidasas participan en la formación, desintegración y reformación de los enlaces de péptidos entre las cadenas de glucano que son necesarias para permitir la expansión del saco de peptidoglucano durante el desarrollo celular. Los detalles del proceso de formación de enlaces cruzados varían entre especies de bacterias.

Los enlaces cruzados de la cadena se forman por medio de transpeptidasas (PBP)

Secreción de proteínas

Sacar las macromoléculas del interior de la célula hacia su lugar preciso en la pared, membrana externa y cápsula es un proceso complejo. Lo que es más, muchas proteínas se translocan a través de todas las capas de la envoltura celular hacia el ambiente exterior. Este último caso es de particular interés para la medicina cuando la proteína es una exotoxina u otra proteína implicada en la virulencia. Secreción de proteínas se ha vuelto el término general para indicar todos los casos de translocación de proteínas fuera del citosol (es decir, ya sea que la proteína deje la célula o que se vuelva parte de la envoltura). El proceso es bastante sencillo en las bacterias grampositivas, en las que las proteínas, después de exportarse a través de la membrana citoplásmica, sólo tienen que moverse a través de la capa relativamente porosa de peptidoglucano. En las bac-

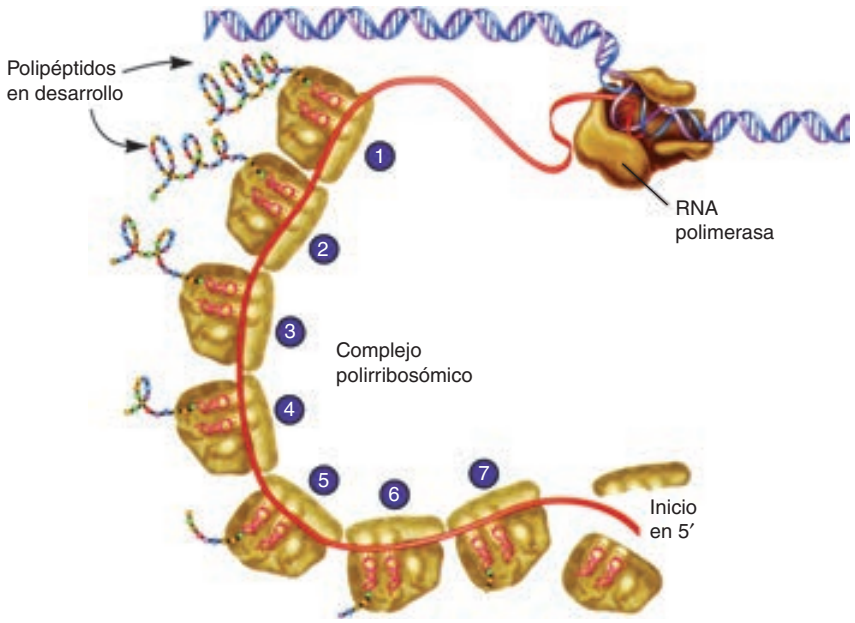


FIGURA 21-18. Conjunción de la transcripción y traducción en las bacterias. A medida que se transcribe el DNA, los ribosomas se enlazan con el extremo libre 5′ del mRNA. De este modo comienza la traducción antes de que se termine la transcripción. Note que múltiples ribosomas están unidos al mRNA formando un polirribosoma. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

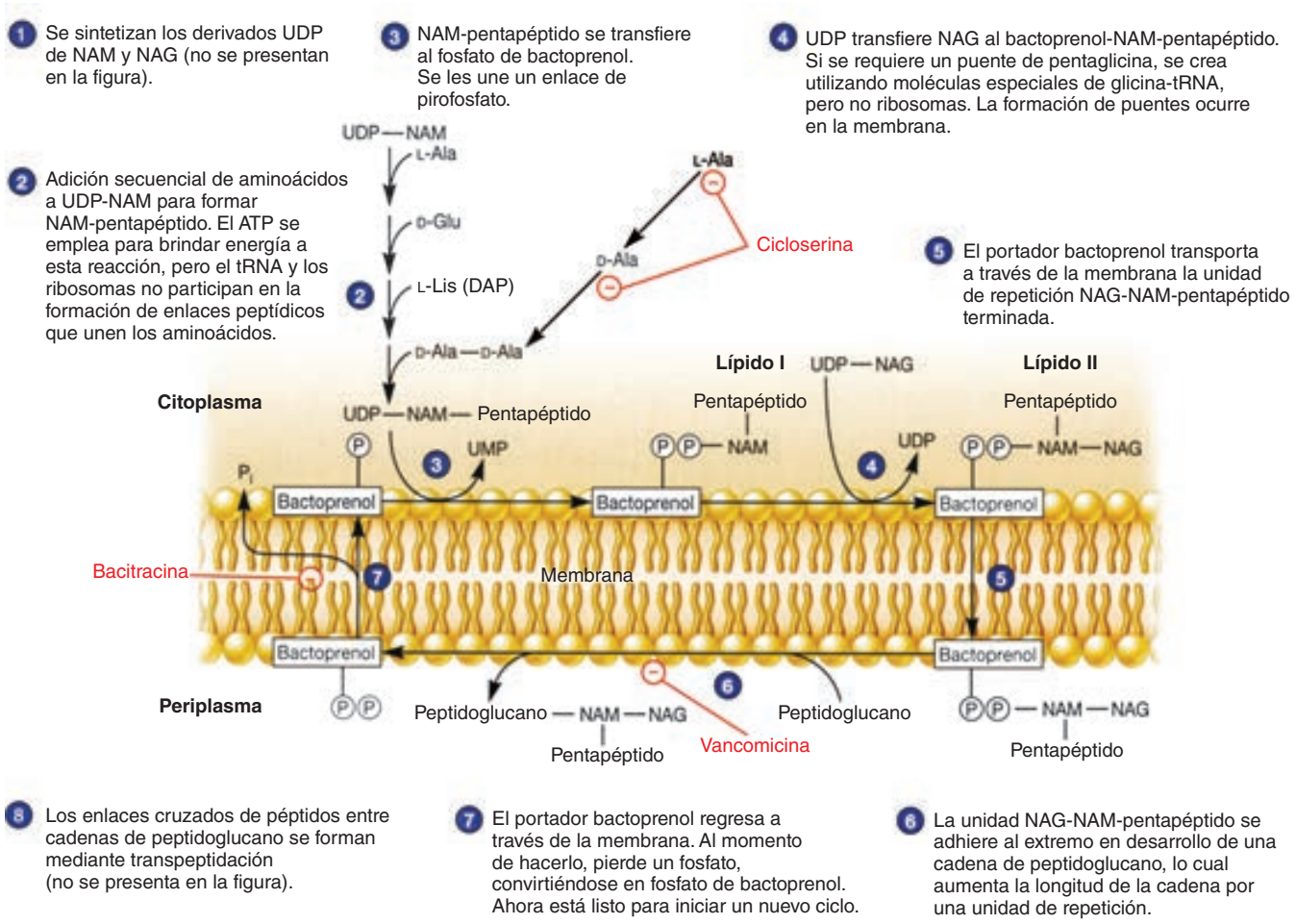

1 Se sintetizan los derivados UDP de NAM y NAG (no se presentan en la figura).
2 Adición secuencial de aminoácidos a UDP-NAM para formar NAM-pentapéptido. El ATP se emplea para brindar energía a esta reacción, pero el tRNA y los ribosomas no participan en la formación de enlaces peptídicos que unen los aminoácidos.
3 NAM-pentapéptido se transfiere al fosfato de bactoprenol. Se les une un enlace de pirofosfato.
4 UDP transfiere NAG al bactoprenol-NAM-pentapéptido. Si se requiere un puente de pentaglicina, se crea utilizando moléculas especiales de glicina-tRNA, pero no ribosomas. La formación de puentes ocurre en la membrana.
5 El portador bactoprenol transporta a través de la membrana la unidad de repetición NAG-NAM-pentapéptido terminada.
UDP—NAM
L-Ala
D-Glu
L-Lis (DAP)
D-Ala—D-Ala
L-Ala
D-Ala
Cicloserina
Citoplasma
UDP—NAM— Pentapéptido
UMP
Lípido I
Pentapéptido
P—P—NAM
UDP—NAG
UDP
Lípido II
Pentapéptido
P—P—NAM—NAG
Bactoprenol
Bactoprenol
Bactoprenol
Bacitracina
Membrana
Bactoprenol
Bactoprenol
Periplasma
Peptidoglucano — NAM — NAG
Pentapéptido
Vancomicina
Peptidoglucano
P—P—NAM—NAG
Pentapéptido
6 La unidad NAG-NAM-pentapéptido se adhiere al extremo en desarrollo de una cadena de peptidoglucano, lo cual aumenta la longitud de la cadena por una unidad de repetición.
7 El portador bactoprenol regresa a través de la membrana. Al momento de hacerlo, pierde un fosfato, convirtiéndose en fosfato de bactoprenol. Ahora está listo para iniciar un nuevo ciclo.
8 Los enlaces cruzados de péptidos entre cadenas de peptidoglucano se forman mediante transpeptidación (no se presenta en la figura).

FIGURA 21-19. Síntesis de peptidoglucano. NAM es ácido *N*-acetilmurámico y NAG es *N*-acetilglucosamina. El pentapéptido contiene *L*-lisina en *Staphylococcus aureus* y ácido diaminopimélico en *Escherichia coli*. Se presenta la inhibición por medio de bacitracina, cicloserina y vancomicina. En la figura 21-20 se muestra la transpeptidación y la acción de las penicilinas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

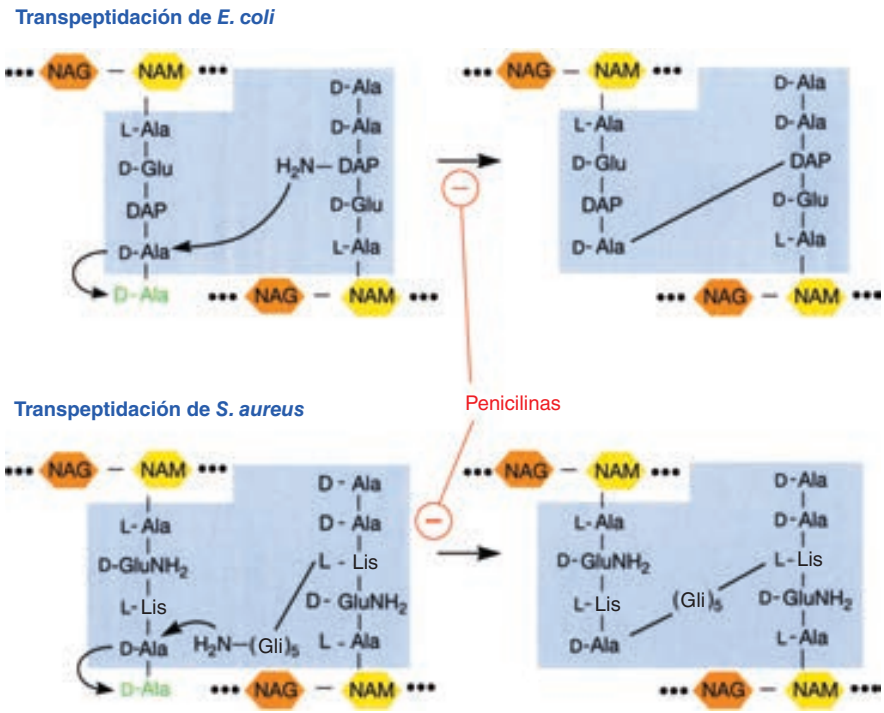


FIGURA 21-20. Transpeptidación. Se presentan las reacciones de transpeptidación en la formación del peptidoglucano de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Los antibióticos beta lactámicos enlazan las transpeptidasas y bloquean la formación de enlaces cruzados de las moléculas del esqueleto de peptidoglucano. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

terias gramnegativas, también es necesario cruzar el espacio periplásmico y la membrana externa.

Las proteínas se transportan a lugares en la estructura celular o hacia el exterior

En las bacterias gramnegativas, el periplasma y la membrana externa constituyen barreras adicionales

El mecanismo más sencillo y común para la secreción de proteínas, que se denomina **vía secretoria general (GSP),** es utilizado tanto por las bacterias grampositivas como por las gramnegativas. Las proteínas secretadas por medio de la GSP se llaman *preproteínas* debido a que tienen un péptido señalizador en su extremo anterior que les permite ser guiadas por las proteínas chaperonas del citosol a través de la maquinaria de transporte (**figura 21-21**). Una vez que ha pasado la GSP, se elimina el péptido señalizador, y la proteína terminada se dobla hasta adquirir su forma final.

La GSP utiliza péptidos señalizadores y proteínas chaperonas

En las especies gramnegativas, se han descubierto cinco vías adicionales que exportan proteínas a través de la membrana externa hacia el ambiente (**figura 21-22**). Dos de ellas (tipos II y V) proporcionan un segundo paso para las proteínas que ya se han secretado por medio de la GSP. Las otras se extienden a través de ambas membranas, y dos de ellas (tipos III y IV) tienen un elaborado dispositivo tipo jeringa que literalmente inyecta las proteínas a través de una tercera membrana, la de la célula hospedadora. Estos sistemas de secreción por inyección son uno de los principales mecanismos para transmitir exotoxinas y otras proteínas importantes para la patogénesis de las infecciones humanas. Los sistemas tipo IV tienen la propiedad adicional de ser capaces de inyectar DNA al igual que proteínas y son importantes para la transferencia genética, como se analiza en el siguiente texto.

Cinco sistemas transportan las proteínas a través de la membrana externa

Los sistemas de inyección emplean una jeringa para penetrar en las células hospedadoras

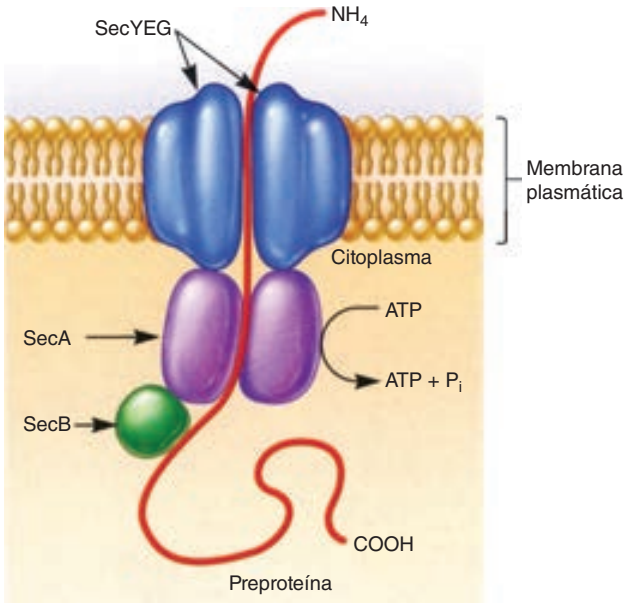


FIGURA 21-21. Vía secretoria general. La terminación aminoterminal de la preproteína tiene un péptido señalizador que facilita el transporte a través del aparato mediante proteínas chaperonas (SecB) y proteínas que forman canales (SecY, SecE, SecG) o tienen acciones propulsoras (SecA). El péptido señalizador se elimina en el exterior. Se requiere energía en la forma de hidrólisis de ATP (trifosfato de adenosina). (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

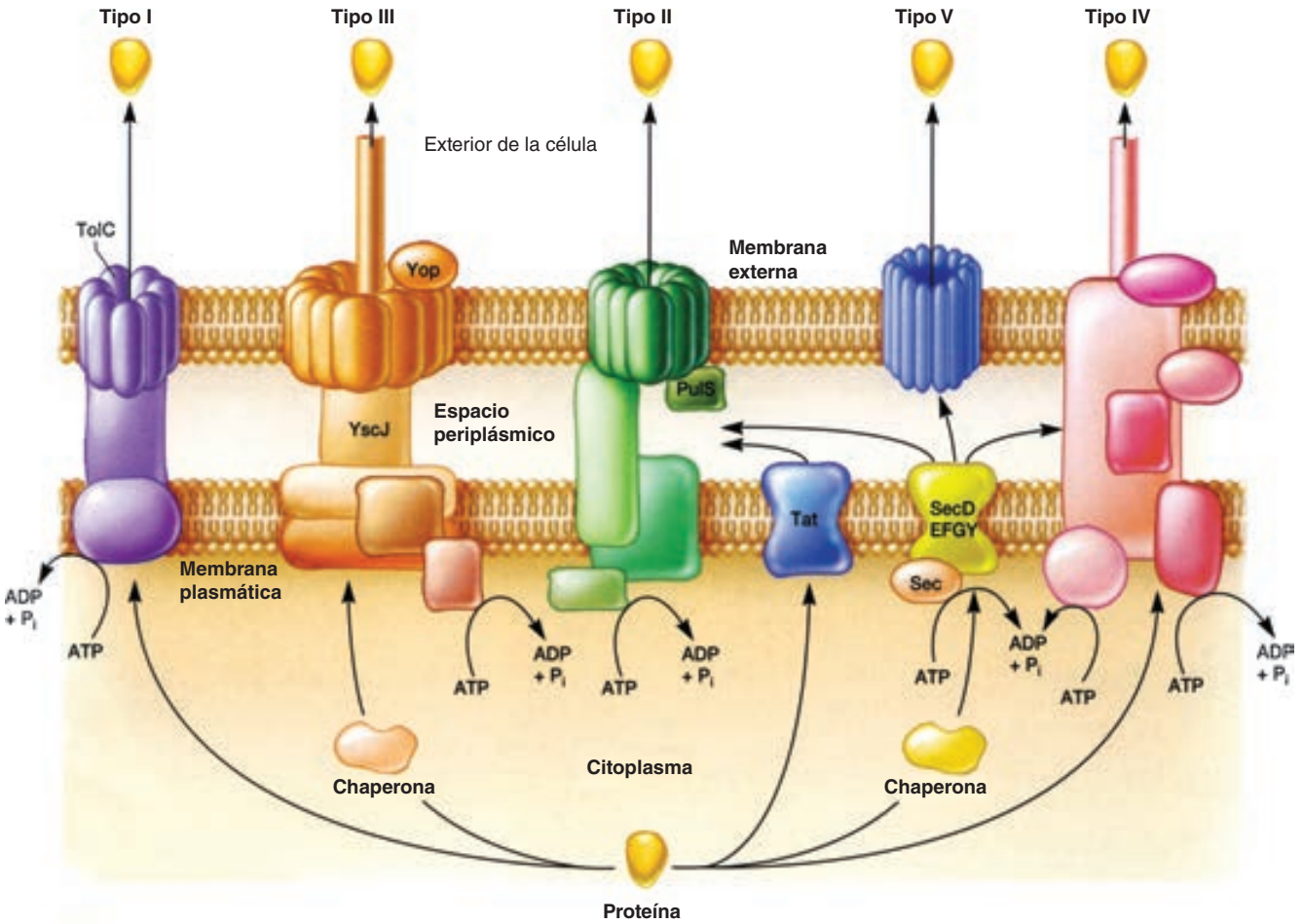


FIGURA 21-22. Sistemas de secreción de bacterias gramnegativas. Tipo I. Las proteínas se exportan directamente a través de las membranas citoplásmica y externa (ME) sin utilizar GSP. **Tipo II.** GSP u otro sistema denominado Tat secretan dentro del espacio periplásmico y después las proteínas se transportan a través de la ME. **Tipo III.** Las proteínas se transportan a través de las dos membranas y después se inyectan mediante un aparato de jeringa. **Tipo IV.** Como en el tipo III, pero también inyecta DNA. **Tipo V.** Como el tipo II, excepto que la proteína se autotransporta a través de la ME. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

DIVISIÓN Y DESARROLLO DE LAS CÉLULAS

Las bacterias se multiplican por medio de fisión binaria. En un medio rico en nutrientes a 37 °C, el proceso completo se termina en 20 minutos en el caso de *E. coli* y muchas otras especies patógenas. Al utilizar los métodos descritos en el capítulo 4, es posible observar el crecimiento de un cultivo bacteriano líquido contando las colonias de muestras obtenidas a intervalos cronometrados o por la turbidez medida en un espectrofotómetro.

El crecimiento en un cultivo líquido puede vigilarse por medio de conteo de colonias o por turbidimetría

La tasa de crecimiento de un cultivo bacteriano depende de tres factores: la especie de bacteria, la composición química del medio y la temperatura. El tiempo necesario para que un cultivo duplique su masa o el número de células está en el rango de 30 a 60 minutos para la mayoría de las bacterias en un medio enriquecido. Algunas especies pueden duplicar su número en 20 minutos (*E. coli* y organismos relacionados) y algunas (p. ej., algunas micobacterias) requieren casi tanto como las células mamíferas: 20 horas. Existen bacterias que crecen mejor a temperaturas de refrigeración (psicrófilas) y algunas que crecen a temperaturas mayores a 50 °C (termófilas). Los patógenos humanos se encuentran en un punto intermedio (mesófilas). Unas cuantas pueden crecer a bajas temperaturas y hasta los 42 °C, pero su temperatura óptima está entre 30 y 37 °C.

La tasa de crecimiento depende de la disponibilidad de nutrientes, pH y temperatura

Cuando se les inocula en forma inicial, los cultivos líquidos de bacterias exhiben en forma característica una **fase de latencia** durante la cual no se detecta crecimiento; ésta es la primera fase de lo que se conoce como ciclo de crecimiento del cultivo. Durante esta demora, las células en realidad están bastante activas para ajustar los niveles de los constituyentes celulares vitales que son necesarios para el crecimiento en un nuevo medio. Finalmente es posible detectar el crecimiento neto y, luego de un periodo de crecimiento acelerado, el cultivo entra en una fase de crecimiento constante y a tasa máxima, llamada **fase exponencial** o **logarítmica**, durante la cual el tiempo de generación es constante. Durante esta fase, el número de

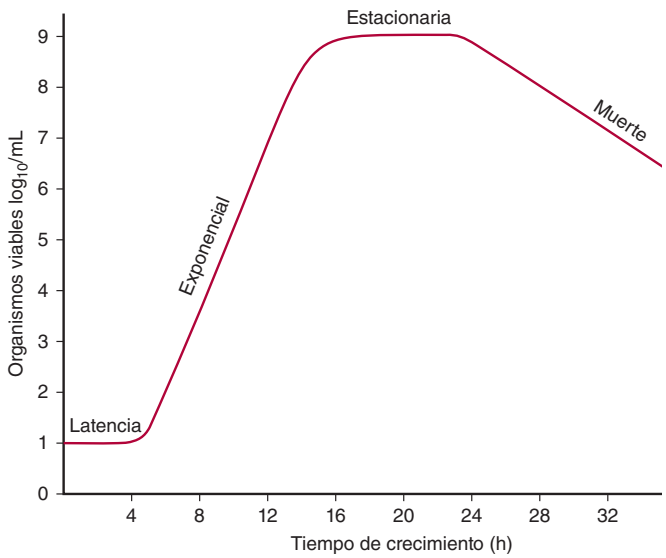


FIGURA 21-23. Curva de crecimiento. Fases del crecimiento bacteriano en un medio líquido.

células y la masa celular total, así como la cantidad de cualquier componente dado de las células, aumentan a la misma tasa exponencial. A medida que se agotan los nutrientes y se acumulan los productos de desecho, el crecimiento se vuelve cada vez más limitado (**fase de desaceleración**) y al final cesa (**fase estacionaria**). La curva de crecimiento generada por este ciclo se ilustra en la **figura 21-23**.

Después de una fase de latencia, los cultivos líquidos exhiben crecimiento exponencial

Al agotarse los nutrientes y acumularse los productos de desperdicio, termina el crecimiento

REGULACIÓN Y ADAPTACIÓN

Las bacterias tienen poco control sobre su ambiente, de modo que deben adaptarse a él de manera flexible. Logran esta proeza utilizando muchos mecanismos reguladores, algunos de los cuales operan para controlar la actividad enzimática, mientras que otros controlan la expresión genética.

Control de la actividad enzimática

Con mucho, el medio más frecuente por el que las células bacterianas modulan el flujo de material a través de las vías energéticas y biosintéticas es mediante el cambio de la actividad de las enzimas alostéricas a través de enlace reversible con ligandos de bajo peso molecular (**figura 21-24**). En las vías energéticas, es común que el AMP, ADP y ATP controlen la actividad de las enzimas al causar cambios en la conformación de las **enzimas alostéricas**, que por lo general se localizan en puntos esenciales de ramas donde hay una intersección de vías. Por este medio, el flujo del carbono de los principales sustratos proveniente de diversas vías se ajusta para adecuarse a las demandas de la biosíntesis. En las vías biosintéticas, es común que el producto final de la vía controle la actividad de la primera enzima en la vía. Este patrón, llamado **inhibición por retroalimentación** o inhibición por producto final, garantiza que cada componente básico esté formado exactamente a la tasa que se emplea para la polimerización (**figura 21-25**). Esto también garantiza que no haya un desperdicio en la duplicación por síntesis de los componentes básicos provistos en el medio.

La mayoría de las vías metabólicas están controladas por enzimas alostéricas

La inhibición por retroalimentación proporciona economía y eficiencia

Control de la expresión génica

A un mayor grado que en las células eucariotas, las bacterias regulan su metabolismo al cambiar las cantidades de diversas enzimas, lo cual se logra principalmente al administrar sus tasas de síntesis; es decir, al controlar la expresión de genes. Esto funciona con rapidez en las bacterias debido a su velocidad de crecimiento; detener la síntesis de una enzima particular produce en poco tiempo la reducción de su nivel celular debido a la dilución causada por el crecimiento de la célula. Un factor más importante es que el mRNA bacteriano se degrada de manera rápida. En consecuencia, la síntesis de determinada enzima puede iniciarse con rapidez y detenerse con la misma velocidad simplemente debido a cambios en la tasa de transcripción de su gen. La mayor parte de la regulación de la expresión genética ocurre durante o al principio del proceso: el inicio de la transcripción. Una vez iniciada, la transcripción prosigue a una tasa más o menos constante. La regulación ocurre por una decisión de si debe iniciarse o no.

Los cambios en la transcripción pueden variar rápidamente la síntesis enzimática debido a degradación del mRNA

La mayor parte de la regulación opera al inicio de la transcripción

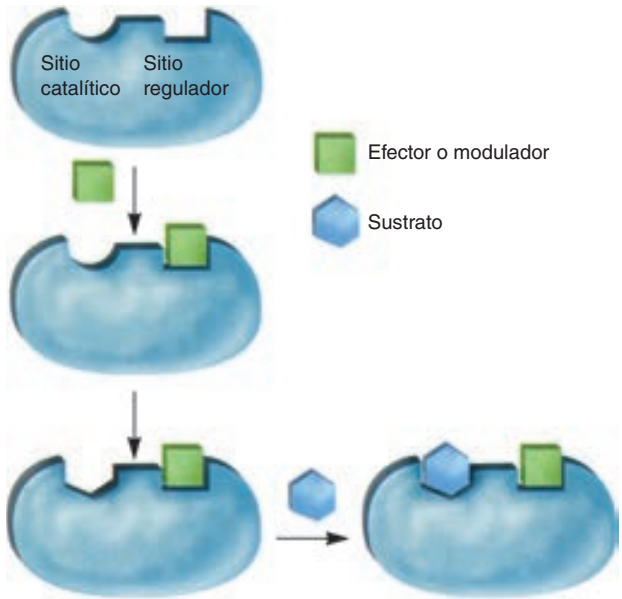


FIGURA 21-24. Regulación alostérica. En este ejemplo de la estructura y función de una enzima alostérica, el efector o modulador se une primero con un sitio regulador independiente y causa un cambio en la conformación de las enzimas que provoca una alteración en la forma del sitio activo. Ahora, el sitio activo puede unirse de manera más eficiente con el sustrato. Este efector es positivo porque estimula el enlace del sustrato y la actividad catalítica. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

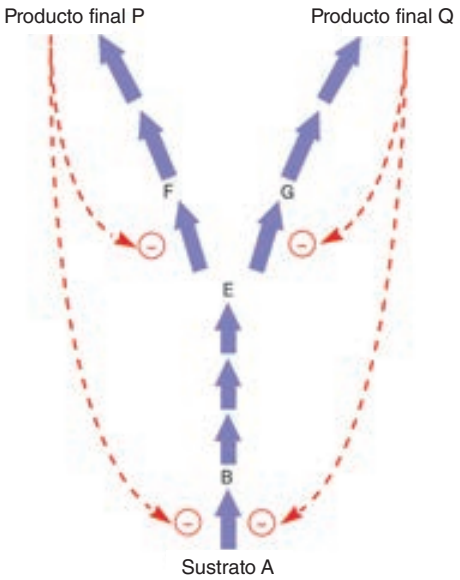


FIGURA 21-25. Inhibición por retroalimentación. La inhibición por retroalimentación en una vía bifurcada con dos productos finales. Las enzimas de la ramificación, que catalizan la conversión de un producto E intermedio en F y G, se regulan mediante inhibición por retroalimentación. Los productos P y Q también inhiben la reacción inicial en la vía. Una línea en color con un signo de menos en un extremo indica que un producto final, P o Q, inhibe a la enzima que cataliza el siguiente paso después del signo. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Es necesario examinar más de cerca la transcripción para comprender cómo se controla. La mayoría de los genes bacterianos que conocemos se organizan como **operones multicistrónicos**. Un **cistrón** es un segmento de DNA que codifica un polipéptido. Un **operón** es la unidad de transcripción; los cistrones comprendidos en esta unidad se cotranscriben como un solo mRNA. La estructura de un operón típico (**figura 21-26**) consiste en una región **promotora**, una región de **operador**, cistrones componentes y un **terminador**. La RNA polimerasa reconoce la región promotora y se enlaza con el DNA. La separación de las cadenas expone las bases de nucleótido y permite el inicio de la síntesis de una cadena de mRNA complementaria a la cadena positiva o negativa del DNA. En un caso simple, la transcripción continúa a través de los cistrones del operón hasta que se obtiene la señal de terminación.

Los genes se organizan como unidades transcripcionales denominadas operones

La RNA polimerasa se enlaza con el promotor de un operón y se transcribe hasta que encuentra un terminador

Cerca del promotor en muchos operones está un operador al que se puede enlazar una **proteína reguladora** o **factor de transcripción** específico. En algunos casos, la unión de este regulador bloquea el inicio; en tal caso de control negativo, el regulador se denomina **represor**. Los represores son proteínas alostéricas y su enlace con el operador depende de su conformación, que está determinada por la unión de ligandos llamados **correpresores,** si su acción permite el enlace con el represor, e **inductores**, si su acción impide la unión. En algunos casos, se requiere de la proteína reguladora para iniciar la transcripción y entonces se le denomina **activador**. El funcionamiento de los tipos positivo y negativo de regulación del inicio de la transcripción se ilustra en la **figura 21-27**. Existen muchos casos conocidos en los que grupos de genes que están controlados de manera independiente como miembros de diferentes operones deben cooperar para lograr cierta respuesta a un cambio ambiental. Cuando tal grupo de genes está sometido al control de un regulador común, el grupo se denomina **regulón**. Algunos sistemas reguladores pueden actuar en múltiples etapas. El sistema de dos componentes que se ilustra en la **figura 21-28** muestra una señal ambiental que se percibe en la membrana citoplásmica y que conduce a la activación de un regulón independiente. Esta relación entre percepción ambiental y regulación se lleva a otro nivel en el caso de los sistemas bicompartimentales utilizados por los patógenos para el despliegue de factores de virulencia. *Bordetella pertussis* emplea un sistema de este tipo para producir proteínas de unión y toxinas justo en el momento preciso durante la producción de la tos ferina. ::: regulación de *B. pertussis*, pág. 308

Las proteínas activadoras y represoras regulan la transcripción al enlazarse con la región operadora de los operones

Los regulones son grupos de operones no enlazados que están bajo el control de un regulador común

Los sistemas de dos componentes relacionan la percepción ambiental con la regulación

SUPERVIVENCIA CELULAR

Regulones del estrés celular

Las células bacterianas tienen muchos regulones asociados con las respuestas de supervivencia durante circunstancias difíciles. Como respuesta al estrés nutricional provocado por falta de glucosa, la célula puede redirigir su patrón de expresión génica a una fuente alternativa de carbono presente en el ambiente. Cuando una célula

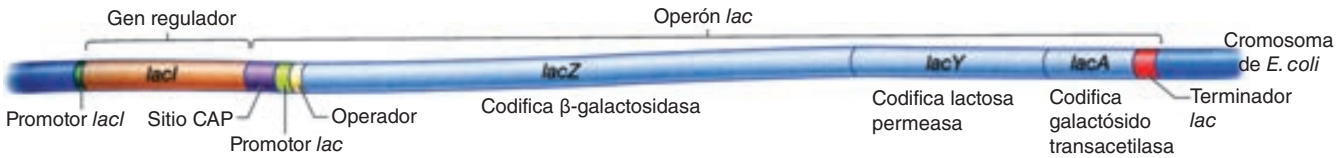


FIGURA 21-26. Operón *lac*. El operón *lac* consiste en tres genes: *lacZ, lacY* y *lacA*, que se transcriben como una sola unidad proveniente del promotor *lac*. El operón está regulado tanto en forma positiva como negativa. El control negativo ocurre a causa del represor *lac*, que es el producto del gen *lacI*. El operador es el sitio de enlace del represor *lac*. El control positivo proviene de la acción de CAP. CAP se enlaza con el sitio CAP que está justo arriba del promotor *lac*. CAP es parcialmente responsable de un fenómeno conocido como represión por catabolito, un ejemplo de una red de control global en la que numerosos operones están bajo el control de una sola proteína. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

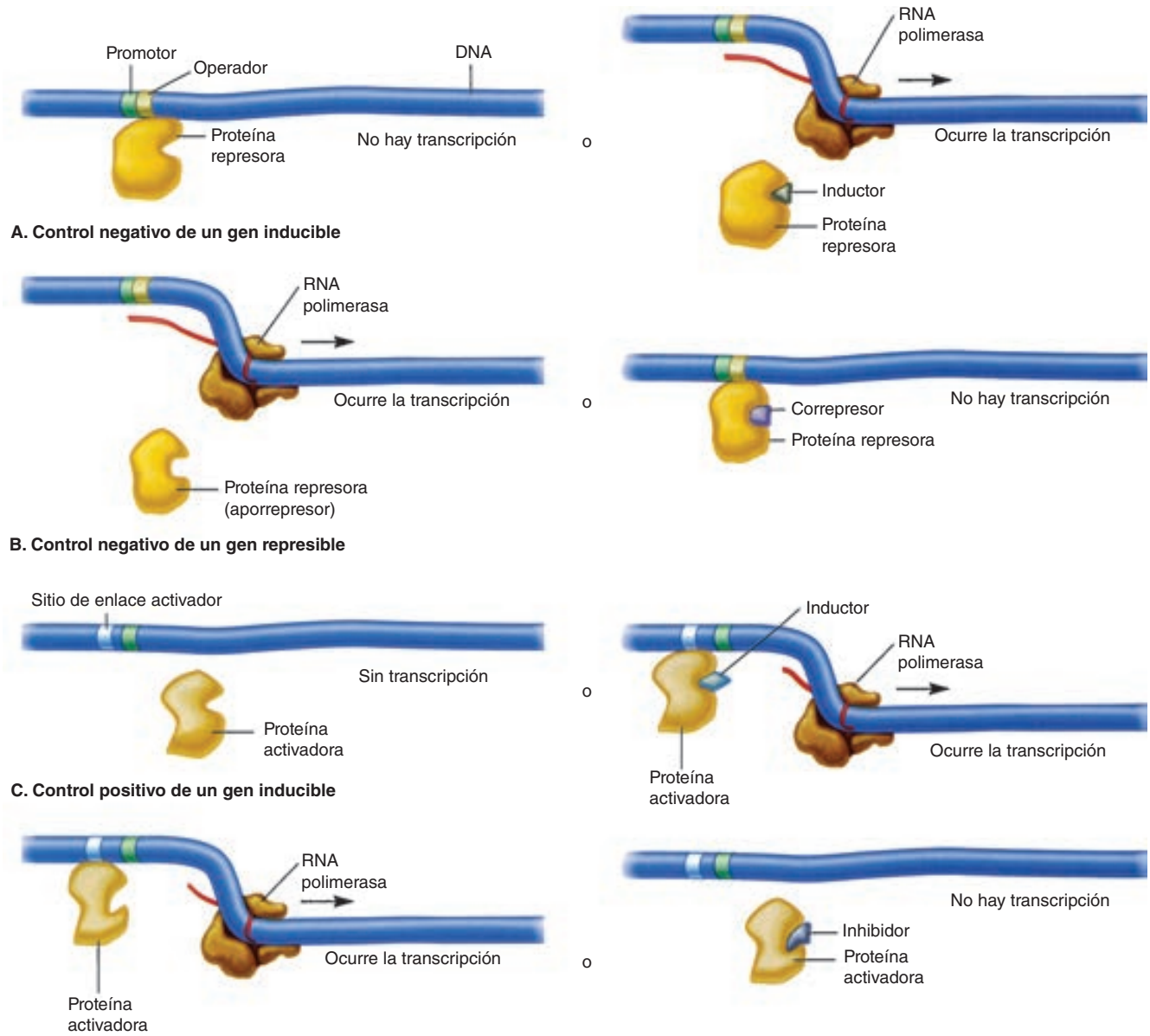


FIGURA 21-27. Proteínas reguladoras bacterianas. Estas proteínas tienen dos sitios de enlace: uno para una pequeña molécula efectora y el otro para el DNA. La unión de la molécula efectora cambia la capacidad de la proteína reguladora para enlazar el DNA. **A.** En ausencia del inductor, la proteína represora bloquea la transcripción. La presencia del inductor previene que el represor enlace el DNA y ocurre la transcripción. **B.** Sin un correpresor, el represor no puede enlazar el DNA y ocurre la transcripción. Cuando el correpresor está unido al represor, este último puede enlazar el DNA y se bloquea la transcripción. **C.** La proteína activadora es capaz de enlazar el DNA y activa la transcripción sólo cuando está unida con el inductor. **D.** El activador enlaza el DNA y promueve la transcripción, a menos que esté presente el inhibidor. Cuando hay un inhibidor, el activador atraviesa por un cambio de conformación que impide que enlace al DNA; esto inhibe la transcripción. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

sufre daño en su DNA, se pone en funcionamiento un conjunto de genes implicados en la reparación. Los productos de estos genes reparan el DNA dañado y previenen la división celular durante la reparación. En la **respuesta al choque térmico**, es posible que se activen de manera transcripcional hasta 20 genes al ocurrir un cambio ascendente en la temperatura o al imponerse varios tipos de estrés químico. La fiebre en los humanos puede elevar la temperatura a un grado suficiente para inducir una respuesta de choque térmico y se sospecha que esta respuesta puede afectar el resultado de diversas infecciones. Asimismo, algunos virus tanto de bacterias como de humanos emplean las proteínas de choque térmico de sus células hospedadoras para promover su propia replicación.

Las bacterias tienen regulones que ayudan a afrontar el estrés nutricional, por daño y por choque térmico

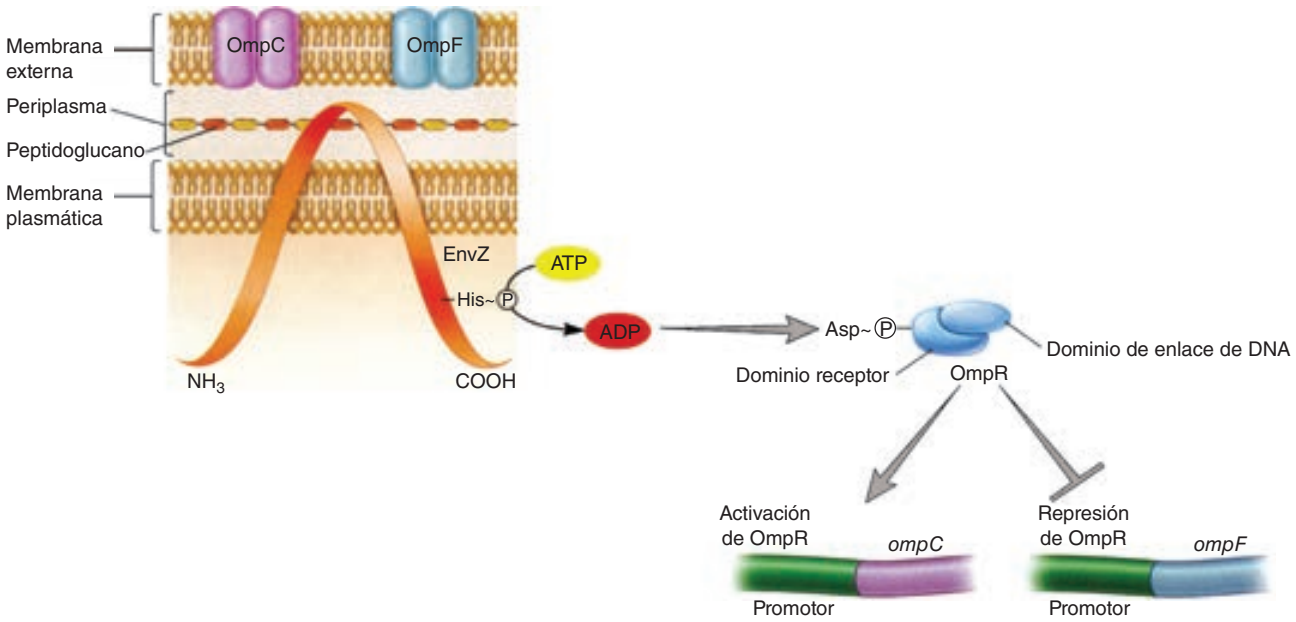


FIGURA 21-28. Sistema de transducción de señal de dos componentes y la regulación de las proteínas porinas. En este sistema, la proteína sensora cinasa EnvZ se entrelaza en la membrana citoplásmica, de modo que sus extremos C-terminal y N-terminal están en el citosol. Cuando EnvZ percibe un incremento en osmolaridad, autofosforila un residuo de histidina en su extremo C-terminal. Después, EnvZ pasa el grupo fosforilo al regulador de respuesta OmpR, que lo acepta en un residuo de ácido aspártico localizado en su extremo N-terminal. Esto activa OmpR de modo que pueda enlazar el DNA, reprimir la expresión de *ompF* y aumentar la expresión de *ompC*. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Endosporas

Dos de las respuestas de supervivencia más elaboradas que presentan las bacterias implican la transición de las células en desarrollo a una forma que puede sobrevivir por largos periodos sin crecer. En unas cuantas especies grampositivas, esto implica **esporulación**, la producción de una endospora, como ya se describió. Este proceso, estudiado en forma extensa en unas cuantas especies, implica cascadas de subunidades de RNA polimerasa, cada una de las cuales activa de manera secuencial varios regulones interrelacionados que cooperan para producir una espora elaboradamente recubierta, que aunque es inerte en sentido metabólico y con una extrema resistencia al estrés ambiental, puede germinar convirtiéndose en una célula en crecimiento (vegetativa).

La esporulación implica activación secuencial de regulones interrelacionados

Células en fase estacionaria

Para todas las demás bacterias, la adaptación a un estado de latencia implica la formación de una célula diferenciada denominada célula en fase estacionaria. Con toda certeza, el producto es bastante diferente en sentido morfológico de una endospora, pero se produce una célula fuerte, resistente y metabólicamente inactiva cuyo aspecto es distinto al de su contraparte en desarrollo. Su envoltura es más rígida debido a muchas modificaciones en su estructura, su cromosoma se acumula y su metabolismo se ajusta a un modo de mantenimiento. Producir esta resistencia implica un proceso sorprendentemente análogo a la esporulación porque, como en ésta, en apariencia participan cascadas de señales y respuestas que implican la activación secuencial de conjuntos de genes. Tales estados pueden ser importantes en enfermedades como la tuberculosis, que tienen largos periodos de latencia después de la infección primaria, o en el cólera, en el que las células persisten en un estado inactivo en el ambiente en los periodos entre epidemias. ::: latencia de la tuberculosis, pág. 380

La formación de una célula en estado estacionario implica la activación de muchos regulones en una cascada coordinada

Motilidad y quimiotaxis

La motilidad en la mayoría de las especies bacterianas es la propiedad de nado por medio de propulsión de los flagelos. La quimiotaxis es el movimiento dirigido hacia atrayentes químicos y en sentido contrario a los repelentes químicos. Se logra por medio de un notable sistema sensorial molecular que posee muchas de las características que se esperarían de los sistemas conductuales en los animales superiores, incluyendo memoria y adaptación. Ya sea que una célula se acerque a un atrayente o se aleje de un repelente, la quimiotaxis se logra mediante una **caminata aleatoria sesgada**. Esto es resultado de alteraciones en la frecuencia del movimiento productivo denominado carreras y volteretas en el mismo sitio. Cuando, por azar, una célula progresa hacia un atrayente, la voltereta se suprime y la carrera es larga; si se aleja nadando, la voltereta ocurre más pronto y la carrera es breve. La dirección a la que apunta la célula al final de una voltereta se debe a una mera casualidad, pero al regular de este modo la frecuencia de las volteretas, se logra un progreso dirigido. La quimiotaxis es tanto un mecanismo de supervivencia (para evitar sustancias tóxicas) como un dispositivo promotor del desarrollo (para encontrar alimento). También puede

ser un factor de virulencia al facilitar que las bacterias colonicen al hospedador humano.

La dirección de la rotación flagelar determina una carrera o una voltereta

Los cambios en la duración de carreras y volteretas determinan la respuesta quimiotáctica

La quimiotaxis cumple con funciones de supervivencia, promoción del crecimiento y patogénesis

GENÉTICA BACTERIANA

No existe ninguna característica más esencial de la diversidad y capacidad productora de enfermedades de las bacterias que sus mecanismos genéticos. En la actualidad, los medios noticiosos emiten un flujo constante de informes sobre las nuevas resistencias a los antibióticos y los patógenos de reciente surgimiento. Las bacterias que durante décadas se trataron en forma exitosa con un antimicrobiano de pronto desarrollan resistencia; las enfermedades que en apariencia estaban controladas vuelven a aparecer; nuevas enfermedades (al menos nuevas para nosotros) surgen y se propagan. Cuando se rastrea su origen, la mayoría de estos factores se relacionan con la velocidad y amplitud de los mecanismos genéticos bacterianos. Las bacterias utilizan la mutación y la recombinación para el cambio genómico, del mismo modo que ocurre en las células eucariotas. Además, tienen poderosos mecanismos para el intercambio de genes entre células que ni siquiera tienen que estar en estrecha relación. En combinación con los llamados "genes saltarines" (transposones), que parecen tener la capacidad de ir a cualquier parte, las bacterias presentan una sorprendente cantidad de herramientas genéticas. Los mecanismos de mutación, recombinación, transformación, transducción, conjugación y transposición forman las bases de esta capacidad genética y se analizan en el siguiente texto.

MUTACIÓN

El desarrollo espontáneo de mutaciones es uno de los principales factores en la evolución de las bacterias. Las mutaciones ocurren en la naturaleza a una frecuencia baja, en el orden de una mutación por cada millón de células para cualquier gen determinado, pero el gran tamaño de las poblaciones de microbios garantiza la presencia de muchos mutantes. Debido a que las bacterias son haploides, las consecuencias de una mutación, incluso una recesiva, se vuelven evidentes de inmediato en la célula mutante. Ya que el tiempo de generación de las bacterias es breve, no se requiere de muchas horas para que una célula mutante que ha surgido por azar se desarrolle hasta convertirse en el tipo celular dominante si dicha mutación le proporciona una ventaja para la supervivencia.

Las mutaciones se expresan rápidamente y predominan en condiciones selectivas

Tipos de mutaciones

Las mutaciones son cambios hereditarios en la estructura de los genes. La forma normal y por lo general activa de un gen se denomina **alelo de tipo silvestre**; la forma mutante y habitualmente inactiva se llama **alelo mutante**. Existen varios tipos de mutaciones con base en la naturaleza del cambio en la secuencia de nucleótidos del gen o genes afectados. Los **reemplazos** implican la sustitución de una base con otra. Las **microdeleciones** y **microinserciones** comprenden la remoción y adición, respectivamente, de un solo nucleótido (y de su complemento en la cadena opuesta). Las **inserciones** representan la adición de muchos pares de bases de nucleótidos en un solo sitio. Las **deleciones** eliminan un segmento contiguo de muchos pares de bases. Las **inversiones** cambian la dirección de un segmento de DNA al empalmar cada cadena del segmento dentro de la cadena complementaria. Las **duplicaciones** producen un segmento redundante de DNA, en general adyacente (en tándem) al segmento original.

Los varios tipos de mutaciones implican cambios en la secuencia de nucleótidos

Al recordar la naturaleza de los genes y la forma en que su secuencia de nucleótidos dirige la síntesis de proteínas, es posible entender la consecuencia inmediata de cada uno de estos cambios bioquímicos. Si la mutación por reemplazo en un codón cambia el transcripto de mRNA a un diferente aminoácido, se denomina **mutación de sentido erróneo** (p. ej., una secuencia AAG [lisina] a una secuencia GAG [glutamato]). La proteína resultante quizá sea inactiva en términos enzimáticos o muy sensible a las condiciones ambientales, como la temperatura. Cuando un reemplazo cambia un codón que especifica un aminoácido a un codón que no especifica ningún aminoácido, se denomina **mutación sin sentido** (p. ej., una secuencia UAC [tirosina] a una secuencia UAA [terminación]). Las microdeleciones y microinserciones causan **mutaciones por desplazamiento del marco de lectura,** que son cambios en la pauta de lectura mediante la cual los ribosomas traducen el mRNA del gen mutado (**figura 21-29**). Los cambios en pauta de lectura suelen dar por resultado la polimerización de un tramo de aminoácidos incorrectos hasta que se encuentra un codón sin sentido, de modo que, en términos generales, el producto es un fragmento truncado de polipéptidos con una secuencia incorrecta de aminoácidos en su extremo N-ter-

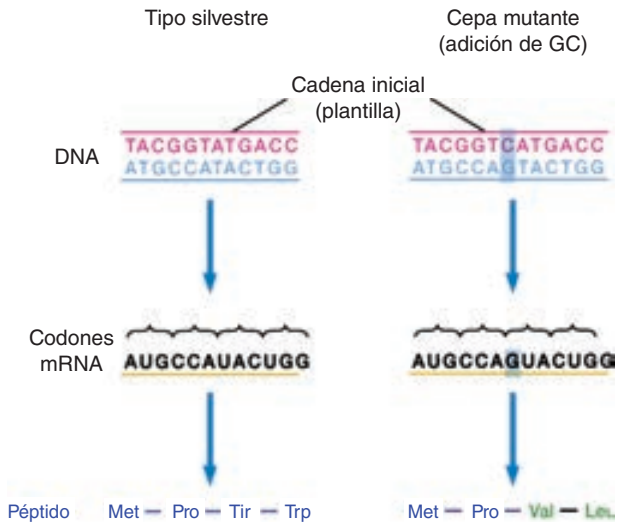


FIGURA 21-29. Mutación por desplazamiento del marco de lectura. Mutación en el marco de lectura que es resultado de la inserción de un par de bases GC. El desplazamiento del marco de lectura se traduce en diferentes aminoácidos, lo cual produce un péptido diferente. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

CUADRO 21-3 Mutaciones

TIPO	AGENTE CAUSAL	CONSECUENCIAS
Reemplazo		
Transición: pirimida reemplaza a pirimida o purina a purina	Análogos de bases, radiación ultravioleta, agentes desaminantes y alquilantes, espontánea	Transiciones y transversiones; si se formó un codón sin sentido, péptido truncado; si se formó un codón con sentido erróneo, alteración de la proteína
Transversión: purimida reemplaza a purina o viceversa	Espontánea	
Deleción		
Macrodeleción: eliminación de un gran segmento de nucleótidos	HNO_2, radiación, agentes alquilantes bifuncionales	Péptido truncado; otros productos posibles, como péptidos de fusión
Microdeleción: eliminación de uno de dos nucléotidos	Igual que las macrodeleciones	Desplazamiento del marco, que por lo general produce un codón sin sentido y péptido truncado
Inserción		
Macroinserción: inserción de un gran segmento de nucleótidos	Transposones o elementos de la secuencia de inserción (IS)	Interrupción del gen que da por resultado un producto truncado
Microinserción: inserción de uno o dos nucleótidos	Acridina	Desplazamiento del marco, que por lo general produce un codón sin sentido y péptido truncado
Inversión	IS o elementos parecidos a IS	Muchos efectos posibles

minal. La deleción o inserción de un segmento de pares de bases en un gen acorta o alarga el producto de proteínas si el número de pares base eliminado o insertado es divisible entre tres; de otro modo, también tiene la consecuencia de un cambio en la pauta de lectura. Las inversiones de un pequeño segmento dentro de un gen lo inactivan; invertir segmentos más largos puede afectar principalmente a los genes en los puntos de inversión. Las duplicaciones, que con toda probabilidad son las más comunes de todas las mutaciones, cumplen una función importante en la evolución de los genes y en la variación antigénica. Las mutaciones se resumen en el **cuadro 21-3**.

Los cambios en la secuencia de nucleótidos afectan la síntesis de los productos proteicos

Las mutaciones por desplazamiento del marco de lectura afectan la traducción del mRNA

Muchas mutaciones, en particular si ocurren cerca del extremo de un gen, impiden la expresión de todos los genes posteriores (en dirección opuesta al promotor) del gen mutado. Se piensa que tales **mutaciones polares** ejercen su efecto en los genes vecinos mediante la terminación de la transcripción de los genes posteriores cuando la traducción del mRNA del gen mutado se bloquea por un codón sin sentido. Existe una cierta frecuencia natural de mutaciones ocurridas por errores en la replicación, pero diversos agentes ambientales y biológicos pueden aumentar en gran medida la frecuencia. Los diferentes tipos de mutaciones aumentan en forma selectiva según los diferentes agentes, como se indica en el cuadro 21-3. Las bacterias han obtenido por evolución una gran cantidad de mecanismos bioquímicos para reparar el DNA dañado.

Las mutaciones pueden afectar a los genes cercanos por terminación de la transcripción

Los mutágenos aumentan la frecuencia natural de la mutación

RECOMBINACIÓN

La recombinación es el proceso en el que las moléculas de ácido nucleico de diferentes fuentes se combinan o reordenan para producir una nueva secuencia de nucleótidos. En las células eucariotas, esto ocurre mediante entrecruzamiento cromosómico durante la meiosis. Dado que las bacterias no se reproducen sexualmente o atraviesan por una meiosis, podría parecer que este mecanismo sería limitado. De hecho, puede ocurrir en cualquier momento en que exista una fuente de DNA recombinante y la cadena se rompe en el cromosoma bacteriano, lo cual crea secuencias de DNA de cadena única con nucleótidos expuestos para un apareamiento potencial. La fuente de DNA recombinante puede ser otra parte del mismo cromosoma (endogenote) o de algún lugar externo a la célula (exogenote) de uno de los mecanismos de transferencia genética que se describirán más adelante. En caso de tener éxito, se forma un nuevo cromosoma híbrido. En las bacterias existen dos mecanismos moleculares principales de recombinación, la recombinación homóloga (**figura 21-30**) y recombinación específica de sitio.

Recombinación homóloga

El término "recombinación homóloga" refleja uno de los dos requisitos para este proceso: (1) el DNA donador debe poseer regiones razonablemente grandes de secuencias de nucleótidos idénticas o semejantes a los segmentos cromosómicos del hospedador, ya que deben ocurrir extensos apareamientos de bases entre las cadenas de las dos moléculas recombinantes y (2) la célula receptora debe poseer la capacidad genética para sintetizar un conjunto de enzimas que puedan llevar a cabo la sustitución covalente de la región homóloga del hospedador con un segmento del DNA donador. Una proteína conocida como RecA (de recombinación) controla todo el proceso. Entonces, el mismo proceso de rotura y reunión enlaza la segunda cadena de cada molécula de DNA recombinante. Este evento de entrecruzamiento repetido en sitios posteriores del cromosoma produce la sustitución entre dos entrecruzamientos del segmento homólogo del hospedador con el segmento del donador.

La recombinación homóloga implica semejanza de nucleótidos y enzimas específicas como RecA

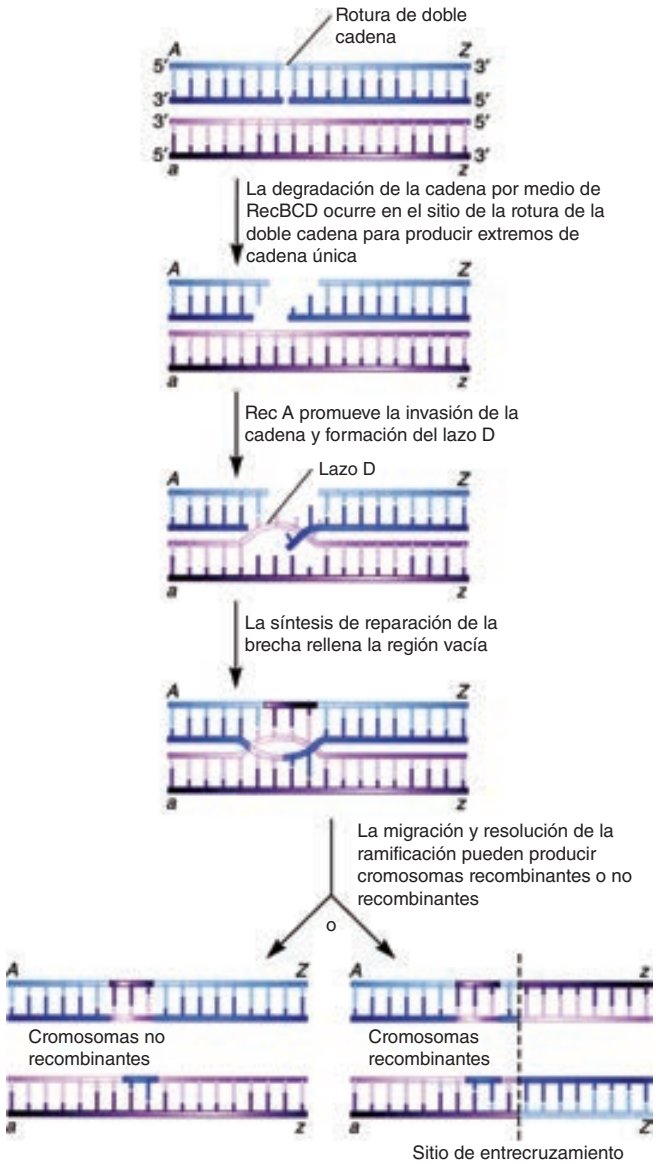

Rotura de doble cadena
La degradación de la cadena por medio de RecBCD ocurre en el sitio de la rotura de la doble cadena para producir extremos de cadena única
Rec A promueve la invasión de la cadena y formación del lazo D
Lazo D
La síntesis de reparación de la brecha rellena la región vacía
La migración y resolución de la ramificación pueden producir cromosomas recombinantes o no recombinantes
o
Cromosomas no recombinantes
Cromosomas recombinantes
Sitio de entrecruzamiento

FIGURA 21-30. Modelo de rotura de doble cadena de la recombinación homóloga. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Recombinación específica de sitio

Este segundo tipo principal es la recombinación específica de sitio, que es particularmente importante en la integración de los genomas virales dentro de los cromosomas del hospedador. La recombinación específica de sitio depende sólo de la semejanza limitada de la secuencia de DNA en los sitios de entrecruzamiento mediada por diferentes conjuntos de enzimas especializadas diseñadas para catalizar la recombinación de tan solo ciertas moléculas de DNA. Estos sucesos de recombinación se restringen a sitios específicos en una o ambas moléculas de los DNA recombinantes. Las enzimas que realizan la recombinación específica de sitio no operan con base en la homología del DNA, sino por el reconocimiento de secuencias únicas de DNA que forman los márgenes de sitios específicos. Estas enzimas son codificadas por lo común por genes en el exogenote de DNA viral. La integración de ciertos genomas bacteriófagos dentro del cromosoma sólo ocurre en un sitio del cromosoma bacteriano y un sitio del cromosoma del fago.

La recombinación específica de sitio sólo opera en secuencias únicas

En general, los genes exogenotes son los que codifican las enzimas

Recombinación y variación antigénica

Un aspecto fascinante de la reorganización del DNA que ocurre por recombinación genética es que la expresión de algunos genes cromosómicos que son importantes en la virulencia se puede controlar por medio de recombinación. En *Neisseria gonorrhoeae*, la especie que causa gonorrea, la variación antigénica implica la recombinación entre múltiples genes en el mismo cromosoma. En la especie *Salmonella*, un **elemento invertible** que se encuentra entre los dos genes de flagelina puede intercambiarse. En una orientación, el promotor inicia la transcripción de un tipo de flagelo; en la otra orientación, la transcripción procede en dirección opuesta para transcribir el otro tipo. Una situación similar ocurre en *E. coli*, en la que un segmento invertible que contiene un promotor enciende y apaga la transcripción de pelos adhesivos (tipo 1). Estos tipos de variaciones antigénicas dan una ventaja competitiva a las bacterias al permitir que las poblaciones invasoras incluyan individuos que puedan escapar de la respuesta inmunitaria que desarrolla el hospedador y, por ende, continuar con el proceso infeccioso. ::: variación antigénica en la gonorrea, pág. 304

La variación antigénica puede ocurrir por un suceso de recombinación

Los elementos invertibles pueden actuar como un interruptor genético

TRANSPOSICIÓN

La transposición implica elementos transponibles que son unidades genéticas capaces de mediar su propia transferencia de un cromosoma a otro, de un lugar a otro en el mismo cromosoma, o entre cromosoma y plásmido. Esta transposición depende de su capacidad para sintetizar sus propias enzimas de recombinación específica de sitio, llamadas **transposasas**. Los principales tipos de elementos transponibles son elementos de la **secuencia de inserción** y **transposones** (**figura 21-31**).

Las unidades genéticas se mueven dentro y entre cromosomas y plásmidos

Secuencias de inserción

Los elementos de la secuencia de inserción (IS) son segmentos de DNA que codifican enzimas para la recombinación específica de sitio y que tienen secuencias distintivas de nucleótidos en sus extremos terminales. Diferentes elementos en la IS tienen diferentes extremos terminales pero, como se ilustra en un elemento IS determinado, tienen la misma secuencia de nucleótidos en cada extremo, pero en orden invertido. En los elementos IS sólo se incluyen genes implicados en la transposición (p. ej., uno que codifique una transposasa) y en la regulación de su frecuencia y, por tanto, éstos son los elementos transponibles más simples. Debido a que los elementos IS sólo contienen genes para la transposición, su presencia en un cromosoma no se detecta con facilidad, a menos que se inserten

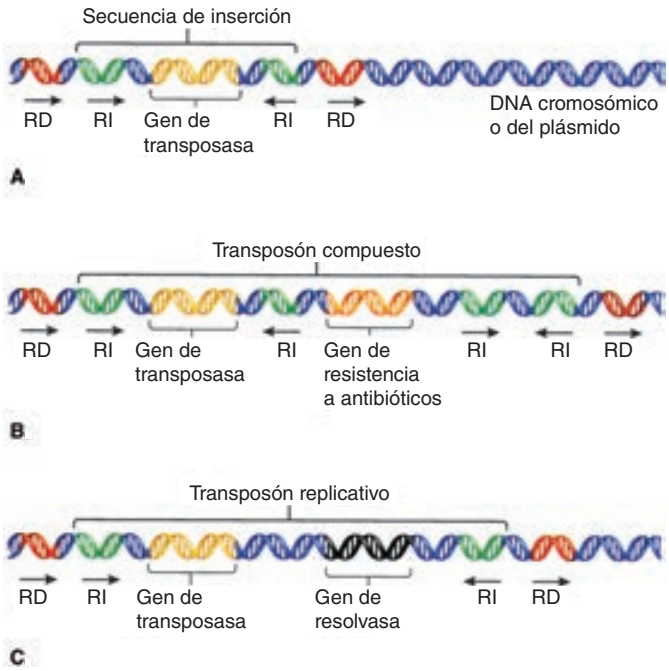


FIGURA 21-31. Elementos transponibles. Todos los elementos transponibles contienen elementos comunes, entre los que se cuentan repeticiones invertidas (RI) en los extremos de los elementos y un gen de transposasa. **A.** La secuencia de inserción sólo consiste en RI en ambos lados del gen de transposasa. **B.** Transposones compuestos y **C.** Genes. Las secuencias de inserción y los transposones compuestos se mueven por transposición simple de cortar y pegar. Los transposones replicativos se mueven por transposición replicativa. Las repeticiones directas (RD) en el DNA hospedador flanquean un elemento transponible. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

dentro de un gen. Tal inserción es, de hecho, una mutación que altera o destruye la actividad del gen.

Los elementos IS sólo codifican proteínas para su propia transposición

La inserción de elementos IS en un gen causa mutación

Transposones

Los elementos IS son componentes de los **transposones** (**Tn**), que son segmentos transponibles de DNA que contienen otros genes además de los necesarios para la transposición. La estructura general de estos transposones compuestos consiste en un área central de genes rodeados por elementos IS. Los genes pueden codificar propiedades tales como resistencia a los antimicrobianos, metabolismo del sustrato u otras funciones. Los transposones compuestos se translocan por medio de lo que se denomina **transposición directa** o simple, en la que el transposón se corta de su ubicación original y se inserta en su nuevo sitio por un método simple de cortar y pegar, sin replicación (**figura 21-32**). Otro mecanismo llamado **transposición replicativa** deja una copia del transposón replicativo en su sitio original.

Los transposones codifican otras funciones aparte de las necesarias para su propia transposición

La transposición directa mueve el transposón a un nuevo sitio

La transposición replicativa deja una copia en su lugar de origen

Aparte de la reacción de inserción primaria, las unidades transponibles promueven otras reorganizaciones del DNA, incluyendo deleciones de secuencias adyacentes a un transposón, inversión de segmentos de DNA, y codones o secuencias de terminación que pueden bloquear la traducción o la transcripción. Cuando se localizan en los plásmidos, las unidades transponibles también pueden estar implicadas en la fusión del plásmido, inserción de plásmidos en el cromosoma y evolución del plásmido. Todos estos acontecimientos tienen gran importancia para comprender la formación y propagación de la resistencia antimicrobiana en poblaciones naturales de organismos patógenos.

Los transposones promueven muchos cambios en el DNA

INTERCAMBIO GENÉTICO

A pesar del hecho de que las bacterias se reproducen en forma exclusiva por medios asexuales, es común que compartan información dentro y entre especies relacionadas y que esto ocurra de, cuando menos, tres maneras fundamentalmente diferentes. Los tres procesos implican una transferencia unidireccional del DNA de una **célula donadora** a una **célula receptora**. La molécula de DNA introducida en el receptor se denomina **exogenote** para distinguirla del cromosoma original de la propia célula, llamado **endogenote**.

La transferencia unidireccional de DNA de un donador a un receptor añade un exogenote al endogenote receptor

Un proceso de transferencia de DNA, denominado **transformación**, comprende la liberación de DNA al ambiente mediante la lisis de algunas células, seguida de captación directa del DNA por parte de las células receptoras. En la **transducción**, el DNA se introduce a la célula receptora por medio de un bacteriófago que infecta a la célula bacteriana. El tercer proceso, llamado **conjugación**, implica el contacto en sí entre las células donadora y receptora durante el cual se transfiere DNA extracromosómico de un plásmido que se replica en forma autónoma.

La transformación, la transducción y la conjugación son los principales procesos de transferencia de DNA

Las especies de bacterias difieren en su capacidad para transferir DNA, pero los tres mecanismos están distribuidos entre las especies tanto grampositivas como gramnegativas; no obstante, los genes cromosómicos de las bacterias sólo gobiernan la transformación. La transducción está mediada por genes de bacteriófagos y la conjugación por genes de plásmidos.

La transformación, la transducción y la conjugación están mediadas por genes cromosómicos, virales y de plásmidos, respectivamente

Transformación

La capacidad para obtener DNA del ambiente se llama **competencia** y en muchas especies de bacterias está codificada por genes cromosómicos que se activan en determinadas circunstancias ambientales. Cualquier DNA presente en el medio se enlaza en forma indiscriminada. El destino del fragmento internalizado de DNA depende entonces de si comparte homología (las secuencias de bases idénticas o similares) con una porción del DNA de la célula receptora. En ese caso, puede ocurrir recombinación, pero el DNA

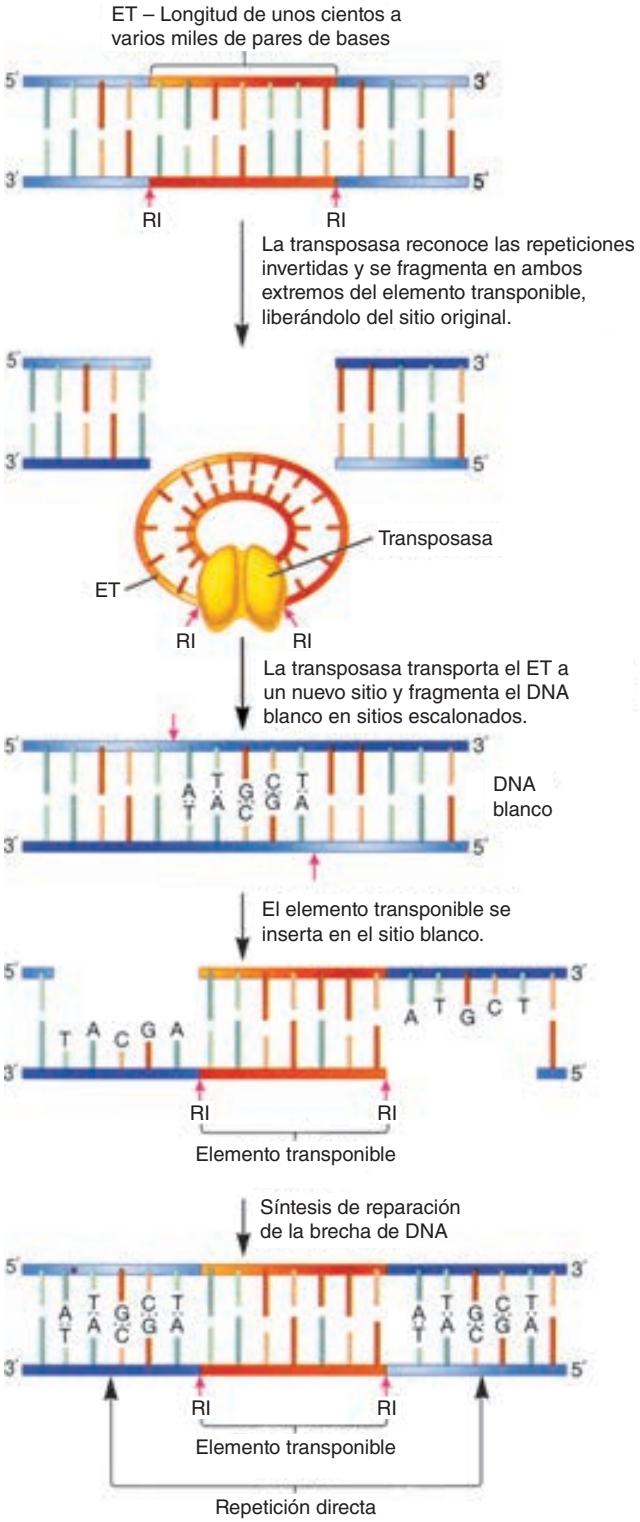


FIGURA 21-32. Transposición simple. ET, elemento transponible; RI, repetición invertida. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

heterólogo se degrada y no produce ningún cambio hereditable en el receptor (**figura 21-33**). Otras especies no entran de manera natural en el estado competente, pero pueden volverse permeables al DNA por medio del tratamiento con sustancias que dañan la envoltura de la célula, lo cual posibilita la **transformación artificial**. El uso experimental de *E. coli*, que no tiene mecanismo natural de competencia, como célula hospedadora en la clonación de genes, implica el tratamiento con sal y choques de temperatura para obtener una transformación artificial.

La competencia es la capacidad para captar DNA del ambiente
El DNA internalizado se recombina o se degrada
La transformación artificial implica el tratamiento de las células

Transducción

La transducción es la transferencia de información genética de la célula donadora a la célula receptora por medio de los virus de las bacterias, llamados **bacteriófagos** o simplemente fagos. Los fagos infectan a las células sensibles por adsorción a receptores específicos en la superficie celular y luego inyectan su DNA o RNA. Los fagos tienen dos variedades funcionales según lo que sucede después de la inyección del ácido nucleico viral. Los **fagos virulentos (líticos)** causan lisis de la bacteria hospedadora como culminación

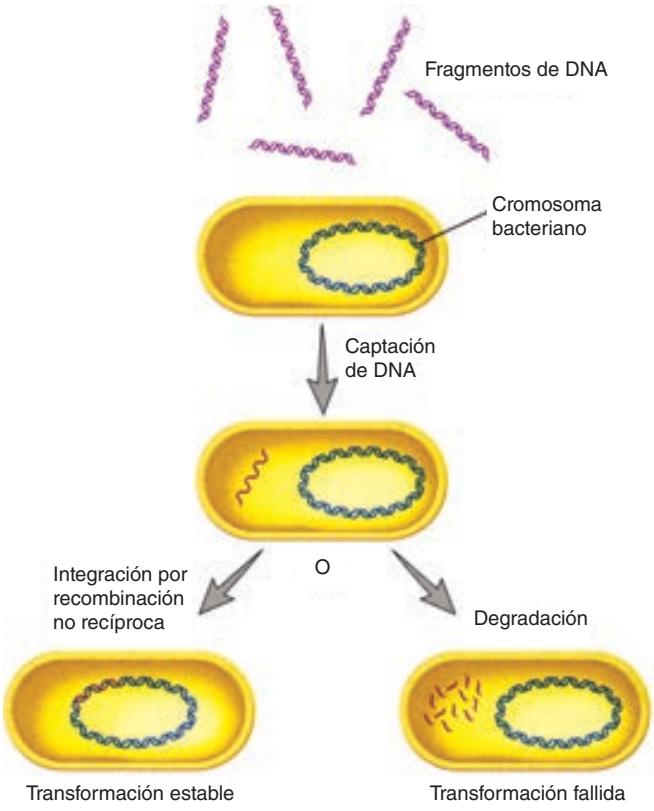


FIGURA 21-33. Transformación bacteriana. La célula de la bacteria se transforma con fragmentos de DNA (*morado*) que se integran dentro del cromosoma (*azul*) por recombinación o se degrada por medio de las nucleasas en el citosol. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

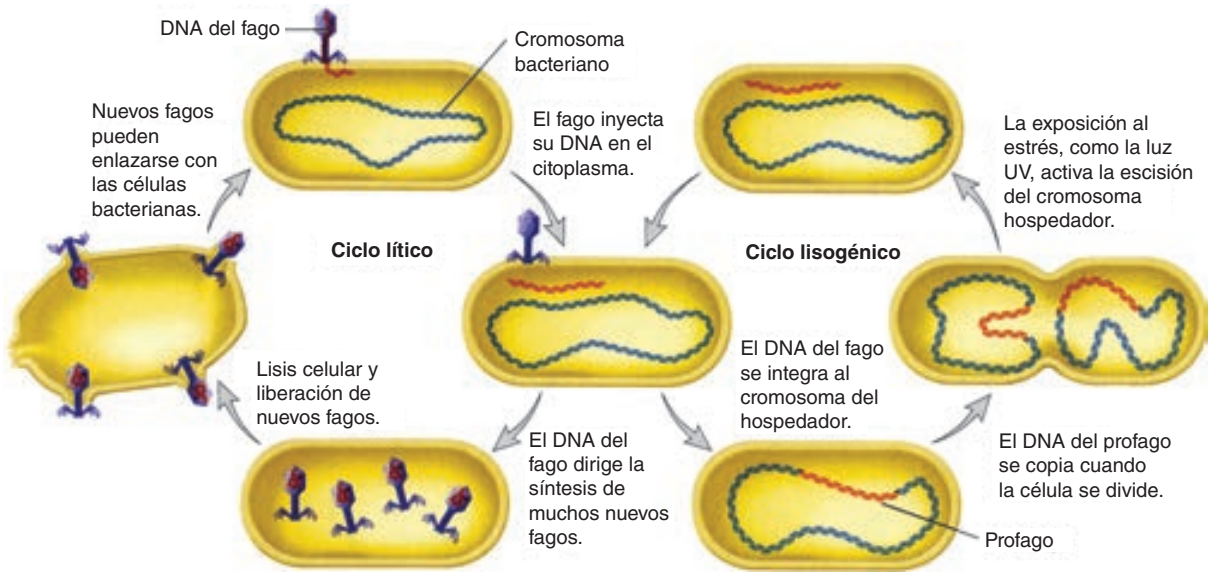

DNA del fago
Cromosoma bacteriano
Nuevos fagos pueden enlazarse con las células bacterianas.
El fago inyecta su DNA en el citoplasma.
La exposición al estrés, como la luz UV, activa la escisión del cromosoma hospedador.
Ciclo lítico
Ciclo lisogénico
Lisis celular y liberación de nuevos fagos.
El DNA del fago se integra al cromosoma del hospedador.
El DNA del fago dirige la síntesis de muchos nuevos fagos.
El DNA del profago se copia cuando la célula se divide.
Profago

FIGURA 21-34. Transducción: ciclos lítico y lisogénico de los fagos temperados. Los fagos temperados tienen dos fases en su ciclo de vida. El ciclo lisogénico permite que el genoma viral se replique en forma pasiva a medida que se replica el genoma de la célula hospedadora. Ciertos factores ambientales, como la luz ultravioleta, pueden causar un viraje del ciclo lisogénico al ciclo lítico. En este último, se crean nuevas partículas virales que se liberan cuando se lisan las células hospedadoras. Los fagos virulentos están limitados sólo al ciclo lisogénico. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

de la síntesis de muchos nuevos viriones dentro de la célula infectada. Los **fagos temperados** pueden iniciar un proceso de crecimiento lítico de este tipo o pueden ingresar en forma inactiva (llamado **profago**), en la que se permite que la célula hospedadora infectada prosiga con su desarrollo y división, pero transmite a sus descendientes un genoma del profago que es capaz de **inducirse** para producir un fago en un proceso casi idéntico al desarrollo de los fagos líticos. La célula bacteriana que alberga un profago latente se conoce como lisógena (capaz de producir fagos líticos) y su estado se conoce como **lisogenia**. Los pasos del proceso se ilustran en la **figura 21-34.** ::: bacteriófago, pág. 95.

Los fagos líticos producen nuevos viriones en la célula bacteriana hospedadora

Los fagos temperados lisan la célula bacteriana hospedadora o la lisogenizan como profago

En su mayoría, la transducción está mediada por el fago temperado y los dos amplios tipos de transducción provienen de las diferentes formas físicas del profago y de los distintos medios por los que se forma el virión transductor. Uno de ellos es la **transducción generalizada**, en la que cualquier DNA bacteriano obtenido de la célula hospedadora anterior tiene la misma posibilidad de transducirse a una célula receptora debido a que el DNA está empacado en sus cápsides de una manera inespecífica. Como en la transformación, una vez inyectado en la célula hospedadora, el DNA del exogenote se destruye por degradación, a menos que se recombine con el cromosoma de la célula receptora. En la otra forma, llamada **transducción especializada**, los genes que se pueden transducir son limitados debido a su colocación especial adyacente a un sitio especial de unión (att) en el cromosoma bacteriano. Cuando se induce a estos fagos a abandonar al hospedador, los errores en el proceso de escisión pueden causar que transporten pequeños trozos de DNA bacteriano, que sólo se puede integrar en lugares adyacentes al mismo sitio en cualquier nuevo cromosoma hospedador. Debido a que los genomas de estos fagos tienen una probabilidad limitada de integración en un nuevo cromosoma, están más restringidos que aquellos con posibilidades de transducción generalizada.

La transducción generalizada puede transferir cualquier DNA bacteriano

La transducción especializada se limita a ciertos sitios

Aunque tanto la transducción generalizada como la especializada se pueden considerar como el resultado de errores en la producción del fago, la transferencia de genes entre células bacteriales causada por los fagos es un fenómeno razonablemente común. Esto incluye genes para resistencia antimicrobiana, pero la transposición y la conjugación son mecanismos bastante más comunes para la transferencia de resistencias en las bacterias que tienen importancia para la medicina. El principal impacto de la transducción en los patógenos es la introducción y herencia estable de genes de virulencia, como aquellos que codifican toxinas. Por ejemplo, sólo las cepas de *Corynebacterium dyphtheriae*, que son lisogénicas con un fago que contiene el gen de la toxina diftérica, pueden causar la enfermedad conocida como difteria. ::: toxina diftérica, pág. 363

La transducción es la fuente de genes que codifican toxinas bacterianas

Conjugación

Sólo se necesita ver la **figura 21-35** y añadir el título de "Sexualidad en las bacterias" (como a menudo se ha hecho), para comprender la idea de que las bacterias tienen algo especial en lo referente al intercambio genético. Este proceso, llamado conjugación, es la transferencia de información genética de una célula bacteriana donadora a una receptora en un proceso que requiere contacto íntimo; por sí mismas, las bacterias no se pueden conjugar. Sólo cuando la célula

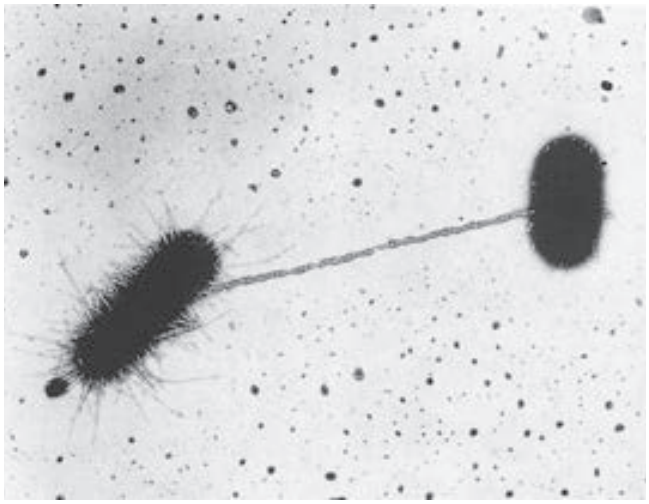


FIGURA 21-35. Conjugación bacteriana con pilosidad sexual. Del lado izquierdo está una célula "macho" de *Escherichia coli* que exhibe muchas pilosidades comunes (somáticas) y una pilosidad sexual mediante la cual se une a la célula "hembra", que carece del plásmido que codifica el pelo sexual. Esta pilosidad sexual facilita el intercambio de material genético entre *E. coli* macho y hembra. En esta preparación, la pilosidad sexual se ha etiquetado con un virus bacteriano que se adhiere a ésta de manera específica. (Cortesía de Charles C. Brinton y Judith Carnahan.)

bacteriana contiene un **plásmido** autotransmisible (véase la definición más adelante), ocurre la transferencia de DNA. En la mayoría de los casos, la conjugación implica la transferencia sólo del DNA del plásmido; la transferencia del DNA cromosómico es un evento menos común y está mediada sólo por unos cuantos plásmidos. Los plásmidos tienen enorme importancia en la microbiología médica. Se analizan con detalle posteriormente en este capítulo, pero para entender la conjugación, primero debemos introducir algunas de sus características.

La conjugación está codificada por el plásmido y requiere contacto entre células

Los **plásmidos** son elementos extracromosómicos autónomos formados por un DNA circular de doble cadena; se han encontrado unos cuantos ejemplos lineales raros. Un solo organismo puede tener varios plásmidos distintos y copias únicas o múltiples de cada uno. Los plásmidos se encuentran en la mayor parte de las especies de bacterias grampositivas y gramnegativas en la mayoría de los ambientes. Se replican dentro de la célula hospedadora (y sólo allí) y se dividen entre las células hijas al momento de la división celular. Además, muchos plásmidos tienen la capacidad de producir su propia transferencia de una célula a otra por medio de los productos de un grupo de genes que codifican las estructuras y enzimas requeridas. Tales plásmidos son **plásmidos conjugativos** y aquellos que carecen de estos genes son **no conjugativos**.

Los plásmidos son pequeñas moléculas de DNA circular

Los plásmidos conjugativos contienen los genes para transferencia

La conjugación es un proceso muy evolucionado y eficiente. Mezclas adecuadas de células donadoras y receptoras pueden conducir a una conversión casi completa de todas las células receptores en donadoras que contienen plásmidos. Lo que es más, aunque algunos plásmidos conjugativos pueden transferirse sólo entre células de la misma especie o de una especie estrechamente relacionada, otros son promiscuos y promueven la conjugación entre una amplia variedad de especies (en general las gramnegativas). La conjugación parece ser un proceso que se regula en forma cuidadosa, ya que por lo común se mantiene controlada mediante la producción de un represor codificado por uno de los genes reguladores del plásmido. Es interesante señalar que, en algunas circunstancias, los plásmidos no conjugativos que habitan por casualidad en una célula que tiene un plásmido conjugativo pueden transferirse debido al aparato de conjugación de este último; este proceso se denomina **movilización del plásmido**.

La conjugación puede cruzar entre especies

Los plásmidos no conjugativos se transfieren por movilización del plásmido

En general, los plásmidos incluyen varios genes además de los que requieren para su replicación y transferencia a otras células. La variedad de propiedades celulares asociadas con los plásmidos es muy grande e incluye producción de toxinas, producción de pelos y otras adhesinas, resistencia a antimicrobianos y otras sustancias químicas tóxicas, producción de sideróforos para captar Fe^{3+}, y producción de ciertas enzimas catabólicas importantes en la biodegradación de residuos orgánicos. Por otra parte, los plásmidos pueden añadir una pequeña carga metabólica a la célula y, en muchos casos, provocan una tasa ligeramente reducida de crecimiento. A menos que proporcionen cierta ventaja a la célula, los plásmidos tienden a perderse (*curarse* es el término usado en el laboratorio). Por el contrario, cuando la propiedad que confieren es ventajosa (p. ej., la presencia del antimicrobiano al que determinan resistencia), la presión selectiva favorece la cepa portadora del plásmido.

Muchos genes de plásmidos promueven la supervivencia y la patogénesis

Sin la presión selectiva, es posible que los plásmidos se eliminaran

Conjugación en especies gramnegativas

Después de muchos intentos fallidos por parte de los microbiólogos para comprender si entre las bacterias existe un proceso sexual de intercambio genético, J. Lederberg y E. Tatum descubrieron la conjugación en 1946. Lo que observaron fue una transferencia de genes cromosómicos entre células de dos cepas diferentes de *E. coli*. Su descubrimiento estimuló un intenso análisis del mecanismo, lo cual condujo al descubrimiento de una sustancia, el **factor F** (por factor de fertilidad), que confería a las células la capacidad para transferir genes cromosómicos bacterianos a las células receptoras. Ahora se sabe que el factor F es un plásmido conjugativo.

El factor F es un plásmido conjugativo que puede transferir genes cromosómicos bacterianos

Los plásmidos conjugativos en las bacterias gramnegativas contienen un conjunto de genes denominados *tra* (por transferencia), que codifican las estructuras y enzimas requeridas. Incluyen estructuras como un sistema de secreción tipo IV (figura 21-22) o, en *E. coli*, el **pelo sexual** codificado por el factor F, que se muestra en la figura 21-35. El pelo sexual tiene la capacidad para establecer entre la célula donadora y la receptora el contacto íntimo que se necesita para formar un puente de conjugación a través del cual se puede enviar el DNA. Entonces, el DNA del plásmido se fragmenta de manera enzimática y una cadena se guía a través de la estructura de conjugación a la célula receptora por medio de la acción de diversas proteínas

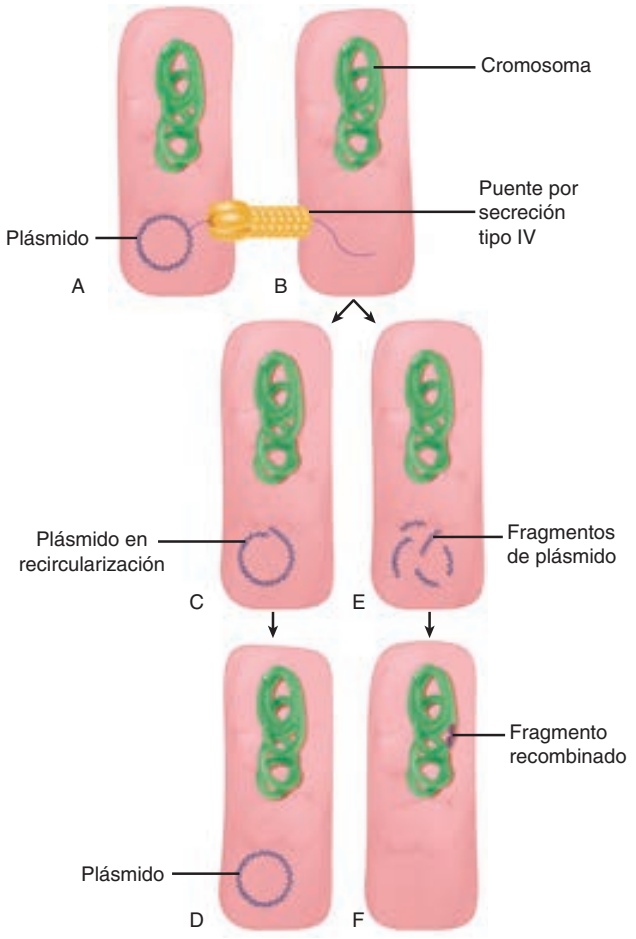


FIGURA 21-36. Conjugación. Un plásmido conjugativo **A** dona una cadena de su DNA a la célula **B.** El DNA transferido sintetiza una cadena complementaria y se recirculariza como en **C** y **D** o permanece fragmentado como en **E.** Los fragmentos se recombinan con el cromosoma de la célula receptora como en **F** o se digieren por medio de nucleasas en el citosol. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

codificadas por *tra* (**figura 21-36**). Tanto la cadena introducida como la cadena que permanece en la célula donadora dirigen la síntesis de su cadena complementaria, lo cual da por resultado copias completas tanto en la célula donadora como en la receptora. Por último, ocurre una circularización de las moléculas de la doble cadena, se rompe el puente de conjugación y ambas células pueden funcionar ahora como donadoras. Un resultado alternativo es la recombinación de fragmentos del plásmido transferido con el cromosoma.

Los sistemas de secreción o pelos sexuales forman puentes entre las células

La replicación o la recombinación ocurren después de la transferencia

Conjugación en especies grampositivas

En las bacterias grampositivas, los plásmidos que transmiten genes que codifican la resistencia antimicrobiana, pelos comunes y otras adhesinas, así como algunas exotoxinas, se transfieren con facilidad por medio de la conjugación; sin embargo, las especies grampositivas pueden utilizar genes cromosómicos en este proceso. En *Enterococcus faecalis*, una de las especies grampositivas más resistentes, las células donadoras y receptoras no se acoplan por medio de un sistema de secreción o pelo sexual, sino más bien por agrupación de las células que contienen un plásmido con aquellas que no lo tienen. Esta aglomeración es resultado de la interacción entre una adhesina proteinácea en la superficie de la célula donadora (que contiene el plásmido) y un receptor en la superficie de la célula receptora (que carece del plásmido). Ambos tipos de células producen el receptor, pero sólo la célula donadora puede sintetizar la adhesina, supuestamente porque está codificada por el gen del plásmido. Es necesario destacar que las células donadoras sintetizan la adhesina sólo cuando están en las cercanías de las células receptoras, porque estas últimas secretan pequeñas **feromonas** peptídicas, que sirven para notificar de su presencia a las células donadoras. Las células donadoras fabrican con rapidez la adhesina cuando perciben la feromona. Como resultado, se forman las aglomeraciones y el DNA plásmido se transfiere por medio de los puentes de conjugación a las células receptoras dentro de estos agrupamientos.

El acoplamiento es producto de interacción entre adhesina y receptor

La adhesina se produce en respuesta a una feromona de la célula receptora

Plásmidos R

Los plásmidos que incluyen genes que confieren resistencia a las sustancias antimicrobianas tienen gran importancia para la medicina; se les conoce como **plásmidos R** o **factores R** (**factores de resistencia**). Los genes responsables de la resistencia por lo general codifican enzimas que intervienen en muchos de los mecanismos de resistencia que se analizarán en el capítulo 23. Los plásmidos R de las bacterias gramnegativas pueden transmitirse entre especies y, con menor frecuencia, incluso entre géneros. Muchos codifican la resistencia a diversos fármacos antimicrobianos y, por ende, pueden transmitir resistencias múltiples a través de una población microbiana diversa bajo presión selectiva de sólo uno de esos fármacos a los que confieren resistencia. Las bacterias no patógenas pueden fungir como reservorio natural de determinantes de resistencia en plásmidos que están disponibles para propagarse a los patógenos.

Los plásmidos R pueden codificar y transferir resistencias múltiples

Los plásmidos R evolucionan con rapidez y con facilidad pueden adquirir genes adicionales que determinan resistencias a partir de fusión con otros plásmidos o adquisición de transposones. La mayoría de los plásmidos, y todos los factores R, contienen muchos elementos IS y transposones, de hecho, casi todos los genes determinantes de resistencia en los plásmidos se presentan como transposones. Como resultado, estos genes se pueden amplificar mediante duplicaciones en tándem en el plásmido y pueden saltar a otros plásmidos (o al cromosoma bacteriano) en la misma célula. En combinación con las propiedades naturales de muchos plásmidos para transferirse mediante conjugación (incluso entre especies bacterianas diferentes), el rápido desarrollo evolutivo de plásmidos con resistencias a múltiples fármacos y su propagación entre poblaciones de bacterias patógenas es un resultado predecible de la selección, como un producto del uso generalizado de antimicrobianos en nuestra sociedad.

Los plásmidos adquieren genes de resistencia de transposones

La propagación se facilita por el salto de transposones de plásmido a cromosoma
El uso generalizado de antimicrobianos impulsa por selección la propagación de plásmidos R

CLASIFICACIÓN DE LAS BACTERIAS

Las bacterias se clasifican en géneros y especies, según una nomenclatura binomial linneana parecida a la que se emplea para los organismos superiores; por ejemplo, en el caso de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* es el **género** y *aureus* es la **especie**. Algunos géneros con características comunes se agrupan adicionalmente en **familias**; sin embargo, la clasificación de las bacterias ha planteado diversos problemas. Los descriptores morfológicos no son tan abundantes como en las plantas y animales superiores, existen pocos registros fósiles fácilmente interpretables para ayudar a establecer la filogenia y no existe un proceso de desarrollo (ontogenia) elaborado para recapitular las vías evolutivas a partir de formas ancestrales (filogenia). Estos problemas son menores en comparación con otros: las bacterias mutan y evolucionan con rapidez, se reproducen en forma asexual e intercambian material genético entre límites amplios. La prueba más importante de toda especie —la capacidad de los individuos dentro de la especie para reproducirse de manera sexual por apareamiento e intercambio de material genético— no se puede aplicar a las bacterias. Como resultado, la taxonomía bacteriana se desarrolló en forma pragmática por medio de la determinación de múltiples características y al ponderarlas según cuál parecía más fundamental; por ejemplo, el aspecto, formación de esporas, reacción Gram, crecimiento aerobio o anaerobio, y temperatura para el crecimiento, recibieron diferentes ponderaciones en la definición de los géneros. A menudo, las propiedades tales como la capacidad para fermentar carbohidratos particulares, producción de enzimas y toxinas específicas, y composición de antígenos de los componentes de la superficie celular, se emplearon para definir a las especies. Como se presentó en el capítulo 4, estas propiedades y su ponderación continúan teniendo una importancia esencial en la identificación de aislados desconocidos en el laboratorio clínico, y el uso de claves determinativas se basa en el concepto de tales características ponderadas. Estos abordajes son mucho menos sólidos para establecer relaciones taxonómicas basadas en principios filogenéticos.

Los métodos de clasificación por ponderación son más valiosos para la identificación que para la taxonomía

NUEVOS MÉTODOS TAXONÓMICOS

El reconocimiento de que una taxonomía sólida debe basarse en la semejanza genética de los organismos y reflejar su **parentesco** filogenético ha conducido en años recientes al uso de nuevos métodos y principios en taxonomía. El método más directo disponible en años recientes implica el análisis del DNA cromosómico. El análisis puede ser un tanto rudimentario, como la proporción general de pares de bases A-T con respecto a pares G-C; se considera que las diferencias de más de 10% en el contenido de pares de bases G-C indican falta de parentesco, pero un contenido más similar no implica parentesco. Las relaciones más cercanas pueden evaluarse determinando semejanza de secuencias de bases, como por hibridación de DNA-DNA (véase el capítulo 4). Sin embargo, la técnica de genética molecular que está introduciendo de manera abrumadora el mayor cambio en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas es la comparación de secuencias de nucléotidos en genes que tienen alto nivel de conservación en la evolución, como los genes de RNA ribosómico 16 S. Las deducciones sobre el parentesco filogenético con base en esas secuencias han sido tan exitosas que la ausencia de registros fósiles se considera ahora como algo insignificante. ::: análisis del ácido nucleico, pág. 66

Las relaciones filogenéticas están asumiendo mayor importancia como resultado del análisis de secuencias de DNA

CAPÍTULO 22

Patogénesis de la infección bacteriana

En cierto sentido, la patogenicidad es como un oficio altamente calificado y sólo una pequeñísima minoría de todas las incontables toneladas de microbios de la Tierra se ha involucrado en la misma en alguna ocasión; la mayoría de las bacterias están ocupadas con sus propios asuntos, curioseando y reciclando el resto de la vida. De hecho, con frecuencia me parece que la patogenicidad es una especie de accidente biológico en el que las señales se descaminan por parte del microbio o se malinterpretan por parte del hospedador.

—Lewis Thomas, *La medusa y el caracol*

Las palabras citadas hacen alusión a todos los microorganismos y enfermedades infecciosas, pero son muy apropiadas para aquellas provocadas por bacterias. En el capítulo anterior, aprendimos de su impactante diversidad y adaptabilidad posibilitadas por su simplicidad, velocidad y robustos mecanismos de intercambio genético. Cuando se empezaron a utilizar los antibióticos a mediados del siglo pasado, se supuso que era el final de las bacterias. ¡Qué equivocados estábamos! A excepción de aquellos evitados por medio de la inmunización, los patógenos bacterianos ocupan una posición tan prominente como en cualquier otro momento desde la implementación generalizada de medidas de salud pública hace un siglo. Los principales responsables de esto son la emergencia de patógenos nuevos, así como la resistencia de los ya conocidos a los agentes antimicrobianos desarrollados en la "carrera armamentista" en su contra. *Staphylococcus aureus*, el "campeón eterno" de los patógenos, sigue siendo una causa de enfermedad igual de importante y de desconcertante en la actualidad que cuando Sir Alexander Ogston lo observó en las heridas de sus pacientes quirúrgicos en el decenio de 1880-1889.

El presente capítulo explica los mecanismos básicos que utilizan las bacterias para producir enfermedades. El propósito es ofrecer una base para explicar la forma en que utilizan estos mecanismos los patógenos bacterianos que se presentan en los capítulos 24 a 40. Antes de comenzar, vale la pena especificar algunas definiciones:

Patogenicidad. La capacidad de cualquier especie bacteriana para ocasionar enfermedades en un hospedador humano susceptible.

Patógeno(a). Especie bacteriana capaz de ocasionar dichas enfermedades al presentarse circunstancias favorables (para el organismo).

Virulencia. Término que presume patogenicidad pero que permite la expresión de grados de baja a extremadamente elevada, por ejemplo:

- **Baja virulencia.** *Streptococcus salivarius* se encuentra universalmente presente en la flora bucofaríngea de los humanos. Por sí mismo, parece incapaz de producir enfermedad pero, si durante una bacteriemia transitoria llega a situarse en una válvula cardiaca dañada, puede depositarse en la misma y ocasionar una destrucción lenta pero continua.
- **Moderada virulencia.** *Escherichia coli* se encuentra universalmente dentro del colon, pero su desplazamiento a otras localizaciones, como a tejidos adyacentes o la vejiga urinaria, regularmente ocasiona infecciones agudas.
- **Alta virulencia.** *Bordetella pertussis*, la causa de la tos ferina, no se encuentra en la flora normal, pero si aparece es altamente infecciosa y ocasiona enfermedad en casi toda persona no inmune con la que entra en contacto.
- **Extrema virulencia.** *Yersinia pestis*, la causa de la peste bubónica, también es altamente infecciosa, pero además conduce a la muerte después de unos cuantos días en más de 70% de los casos.

HUMANOS Y BACTERIAS

Como se discutió en el capítulo 1, los seres humanos cuentan con una variada flora normal y la composición de dicha flora es principalmente bacteriana. De estas bacterias, la mayoría de las que se encuentran en los humanos son **comensales**; es decir, comen de la misma mesa que nosotros. Estos microbios son nuestros compañeros constantes y a menudo dependen de los humanos para su exis-

tencia. También existen las especies transitorias, que sólo van de paso, pero algunas de éstas pueden ser **patógenos oportunistas**. Es decir, pueden ocasionar enfermedad sólo cuando uno o más de los mecanismos de defensa diseñados para mantenerlos alejados de los tejidos internos normalmente estériles se ven superados de manera accidental, intencional (p. ej., cirugía) o a causa de algún trastorno metabólico o infeccioso (p. ej., SIDA) subyacente. No obstante, existe un pequeño grupo de bacterias que de manera regular provocan infección y enfermedad franca en personas que aparentan estar sanas. Se trata de los **patógenos primarios** como el bacilo de la tifoidea, el gonococo y el bacilo tuberculoso (de Koch), que nunca se consideran como miembros de la flora normal.

Los comensales coexisten

Los patógenos oportunistas se aprovechan de las brechas en las defensas

Los patógenos primarios ocasionan enfermedad por sí solos

La sobrevivencia de un patógeno primario depende por completo de su capacidad de replicarse, sobrevivir y transmitirse a otro hospedador. A fin de lograrlo, los patógenos primarios han evolucionado la capacidad de franquear las barreras celulares y anatómicas humanas que normalmente restringen o destruyen a los microorganismos comensales o transitorios. Así, los patógenos en forma inherente pueden ocasionar daños a las células al obtener acceso, por la fuerza, a un nuevo nicho único que les proporcione menos competencia por parte de otros microorganismos, así como una nueva fuente accesible de nutrientes. Para los microorganismos que habitan en el interior de los mamíferos como componente esencial de su táctica de supervivencia, la capacidad de multiplicarse en número suficiente es necesaria para conservarse o transmitirse a un nuevo hospedador susceptible. Así, los patógenos no sólo han adquirido la capacidad para franquear las barreras celulares, sino que también, por necesidad, han aprendido a evitar, explotar, subvertir e, incluso, manipular nuestros propios mecanismos celulares normales para sus propios fines egoístas y para multiplicarse a nuestras expensas.

Los patógenos deben trasladarse a otros hospedadores

La emergencia de muchas enfermedades bacterianas aparentemente nuevas tiene tanto que ver tanto con la conducta humana como con la adaptabilidad de las bacterias. El brote de legionelosis de 1976 finalmente se rastreó a *Legionella pneumophila*, que se encuentra ampliamente en ambientes acuáticos como agente infeccioso de las amibas. Sin embargo, sin la atomización creada por los sistemas modernos (torres de enfriamiento) diseñados para la humidificación de edificios de gran tamaño, no se hubiera transmitido a los humanos. El desarrollo de los tampones extraabsorbentes tuvo la consecuencia inadvertida de proporcionar condiciones favorables para la producción de una toxina de ciertas cepas de *S. aureus*. El resultado fue un brote nacional de síndrome por choque tóxico en EUA. La intoxicación alimenticia por *E. coli* O157:H7, *Campylobacter* y *Salmonella* es igual de atribuible a la tecnología alimentaria y las redes modernas de distribución de alimentos como a cualquier cambio fundamental en las propiedades de virulencia de las bacterias en cuestión. Ninguna parte de nuestro planeta está a más de tres días de viaje por aire, un hecho conocido y temido por todos los funcionarios de salud pública.

Contagio de *Legionella* por atomización

Los tampones potencian la producción de toxinas

E. coli O157:H7 se propaga por el procesamiento de alimentos

ATRIBUTOS DE LA PATOGENICIDAD BACTERIANA

La investigación de la patogenicidad se basa en vincular la enfermedad natural en los humanos con las infecciones experimentales producidas por el mismo organismo. Una vez que se establece la patogenicidad, se inicia una búsqueda de los determinantes de la virulencia bacteriana con la meta final de encontrar un inmunógeno para la fabricación de vacunas. Estos abordajes se han visto enormemente enriquecidos por un nuevo enfoque genético en el que la manipulación de los genes que controlan las propiedades de virulencia puede aislarse en un sistema modelo apropiado. Esto posibilita insertar, desactivar o restaurar los genes de virulencia y sus reguladores como variables aisladas en un experimento. Gracias a la secuenciación total del genoma completo de los patógenos principales, se ha llegado a una comprensión de las estructuras comunes de las secuencia de DNA de toxinas, sistemas de secreción y reguladores, de modo que se puedan buscar e incluso estudiar sin el aislamiento químico del factor de virulencia mismo. En las discusiones y capítulos que siguen, se hará el intento de explicar las conclusiones de estas investigaciones con ejemplos de los tipos principales de control genético. Aunque ya se conoce la mayor parte de esta información, una descripción detallada de los genes de la virulencia y su regulación va más allá del alcance del presente texto.

La manipulación genética puede desactivar y restaurar la virulencia

Los genes responsables de la virulencia pueden estudiarse a partir de la secuenciación del genoma

Sea que un microbio se considere un patógeno primario u oportunista, debe ser capaz de ingresar en un hospedador; encontrar un nicho único; evitar, franquear o subvertir las defensas normales del hospedador; multiplicarse; y dañar al hospedador. Para que el patógeno obtenga el éxito a largo plazo, también debe establecerse en el hospedador o en algún otro sitio el tiempo suficiente como para que se transmita a un nuevo hospedador susceptible. Esta competencia entre patógeno y hospedador puede verse como las contiendas militares o atléticas más familiares; es decir, ofensiva contra defensa. Mientras más aprendemos acerca de los patógenos bacterianos, más parece que aquellos que tienen éxito no sólo cuentan con una ofensiva excelente; sino que lucen particularmente capaces de franquear las defensas del hospedador.

Los patógenos deben establecer un nicho y persistir el tiempo suficiente para producir enfermedad

El éxito incluye ofensiva y franquear las defensas del hospedador

INGRESO: DERRIBAR LAS DEFENSAS INNATAS DEL HOSPEDADOR

Cada uno de los portales del cuerpo que se comunica con el mundo exterior se convierte en un sitio potencial para el ingreso microbiano. Los hospedadores humanos y otros animales tienen diversos mecanismos protectores para evitar el ingreso microbiano (**cuadro 22-1**). El epitelio intacto proporciona una barrera mecánica simple, aunque relativamente eficiente, en contra de la invasión microbiana. Los organismos pueden obtener acceso a los tejidos subyacentes sólo a través de heridas o por medio de los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas que cruzan las capas estratificadas. La superficie de la piel se descama de manera continua y, por tanto, tiende a eliminar los organismos contaminantes. Así también, la piel inhibe el crecimiento de la mayoría de los

CUADRO 22-1 Defensas no específicas en contra de la colonización por patógenos

SITIO	BARRERA MECÁNICA	EPITELIO CILIADO	COMPETENCIA POR FLORA NORMAL	MUCOSIDAD	sIgA	FOLÍCULOS LINFOIDES	PH BAJO	EFECTOS DE LIMPIEZA DE LOS CONTENIDOS	PERISTALSIS	FACTORES ESPECIALES
Piel	+++	–	+	–	–	–	++	–	–	Ácidos grasos de la acción de la flora normal sobre el sebo
Conjuntiva	++	–	–	–	+	–	–	+++	–	Lisozima
Orofaringe	+++	–	+++	–	+	Sí	–	++	–	
Tracto respiratorio superior	++	+	+++	++	++	Sí	–	++	–	Cornetes deflectores
Oído medio y senos paranasales[a]	++	+++	–	++	?	–	–	+	–	
Tracto respiratorio inferior[a]	++	+++	–	++	++	Sí	–	–	–	Escalador mucociliar, macrófagos alveolares; reflejo de la tos
Estómago	++	–	–	++	–	–	+++	+	+	Producción de ácido clorhídrico
Tracto intestinal	++	–	+++	+++	+++	Sí	–	+	+++	Bilis; enzimas digestivas
Vagina	+++	–	+++	+	+	–	+++	–	–	Fermentación de la flora lactobacilar
Tracto urinario[a]	++	–	–	–	+	–	+	+++	–	

[a] Estéril en la salud.
+, ++, +++, importancia relativa en la defensa de cada sitio; –, sin importancia.

microorganismos extraños debido a su baja humedad, bajo pH y la presencia de sustancias con actividades antibacterianas. Además de la transmisión por picaduras de insectos, las bacterias no cuentan con ningún otro mecanismo conocido para pasar por la piel intacta. ::: inmunidad innata, pág. 16

Los microbios obtienen acceso desde el ambiente

La piel es una importante barrera protectora

Una capa viscosa mucosa secretada por células caliciformes protege al epitelio que reviste al tracto respiratorio, al tracto gastrointestinal y al sistema urogenital. Los microorganismos quedan atrapados en la capa mucosa y pueden eliminarse antes de alcanzar la superficie de las células epiteliales. La IgA secretora (sIgA) que se secreta en la mucosa, junto con otros antimicrobianos secretados, tales como lisozima y lactoferrina, son de ayuda en este proceso de limpieza. Algunas bacterias excretan una enzima, IgA proteasa, que fragmenta la IgA1 humana en la región bisagra para liberar la porción Fc del fragmento Fab. Es posible que esta enzima desempeñe una importante función en el establecimiento de especies microbianas en la superficie mucosa. Las células epiteliales ciliadas constantemente alejan el moco del tracto respiratorio inferior. En el tracto respiratorio, ésta es la forma en que se atrapa a las partículas mayores a los 5 µm. El epitelio del tracto intestinal por debajo del esófago es una barrera mecánica menos eficiente que la piel, pero existen otros mecanismos de defensa eficaces. Los niveles elevados de ácido clorhídrico y de enzimas gástricas en el estómago normal pueden matar a muchas de las bacterias que se ingieren. Otras bacterias son susceptibles a las enzimas digestivas pancreáticas o al efecto detergente de las sales biliares. ::: IgA secretora, pág. 33

Hay secreciones que recubren el epitelio mucoso

La IgA proteasa auxilia en la supervivencia

Ácidos y enzimas ayudan en el proceso de limpieza

En cierto sentido, la eficiencia con la que los patógenos bacterianos sortean todas estas barreras antes del encuentro inicial con su tipo celular meta se resume en su dosis infecciosa. ¿Cuántos organismos deben dársele al hospedador para garantizar la infección en alguna proporción de sus individuos? Los cálculos de las dosis infecciosas para diversos patógenos se muestran en el **cuadro 22-2**. En general, los patógenos tienen reservorios ambientales o animales que pueden abrumar las defensas innatas con sus enormes números. Aquellos amplificados por su crecimiento al interior de los alimentos también pueden ofrecer números elevados con o sin un reservorio. Los patógenos sin reservorio o mecanismos de amplificación deben transmitirse de humano a humano y, por ende, requieren de las dosis infecciosas mínimas. Sin esta ventaja, los patógenos se eliminarían de la población al paso del tiempo.

La infección está relacionada con la dosis

CUADRO 22-2 Dosis requeridas de microorganismos para producir infección en voluntarios humanos

MICROBIO	VÍA	DOSIS PRODUCTORA DE ENFERMEDAD
Salmonella serotipo *Typhi*	Oral	10^5
Especies de *Shigella*	Oral	10–1 000
Vibrio cholerae	Oral	10^8
V. cholerae	Oral + HCO_3^-	10^4 [a]
Mycobacterium tuberculosis	Inhalación	1–10

[a] La dosis menor refleja la neutralización de la barrera ácida del estómago mediante bicarbonato.

ADHERENCIA: LA BÚSQUEDA DE UN NICHO ÚNICO

La primera interacción importante entre un microorganismo patogénico y su hospedador implica la adherencia a la superficie de una célula eucariota. En su forma más sencilla, la adherencia requiere de la participación de dos factores: una **adhesina** para el microbio invasor y un **receptor** sobre la célula hospedadora (**figura 22-1**). La adhesina debe encontrarse expuesta sobre la superficie bacteriana ya sea por sí sola o con apéndices tales como los pelos. En apariencia, los pelos son "pegajosos" en sí, lo que puede verse potenciado por las relaciones específicas moleculares adhesina/receptor. En las bacterias gramnegativas, la membrana externa es un sitio principal para adhesinas. La mayoría de las adhesinas son proteínas, pero es posible que también estén implicados carbohidratos y ácidos teicoicos. La naturaleza química de los receptores no se conoce con el mismo detalle debido a la mayor dificultad de aislamiento (las bacterias pueden cultivarse por galones), pero se puede pensar que son generales o específicos. Por ejemplo, dos de los receptores más comunes, la manosa y la fibronectina, se encuentran presentes ampliamente en las superficies de las células epiteliales humanas. Los pelos que se unen a ellas pueden mediar la adhesión en una variedad de sitios. Los receptores específicos son aquellos únicos a un tipo celular particular, como los enterocitos o células uroepiteliales humanas. Donde se conocen, estos receptores por lo general son residuos de azúcares que forman parte de los glucolípidos o glucoproteínas de la superficie celular hospedadora.

Se necesitan adhesina y receptores

Los pelos a menudo fijan manosa y fibronectina

Los receptores pueden ser específicos para el tipo de célula hospedadora

Muchas bacterias tienen más de un mecanismo para adherirse a las células hospedadoras. En algunos casos, las pilosidades (pelos) median la adherencia inicial, que se sigue de una adhesión más fuerte y específica mediada por otra proteína. Es posible que esto permita la implementación de una segunda función tal como reacomodo o invasión del citoesqueleto. También es posible que múltiples adhesinas permitan que la bacteria utilice un conjunto en la superficie epitelial, pero otro conjunto distinto al toparse con otros tipos celulares o con el sistema inmunitario. Es posible que la función de las pilosidades sea más que la sencilla adhesión. Las pilosidades de *Neisseria gonorrhoeae*, provocador de la gonorrea, median un movimiento mediante contracciones activas sobre la superficie celular con la formación de microcolonias móviles (**figura 22-2**).

::: pilosidades, pág. 274

Muchas bacterias tienen diversos mecanismos de adhesión

Estrategias de supervivencia

Una vez que el patógeno bacteriano se adhiere, debe persistir si ha de provocar enfermedad. La sobrevivencia es menos complicada si el organismo puede provocar daños sin desplazarse de su nicho inicial. Tal es el caso de algunas enfermedades bacterianas mediadas

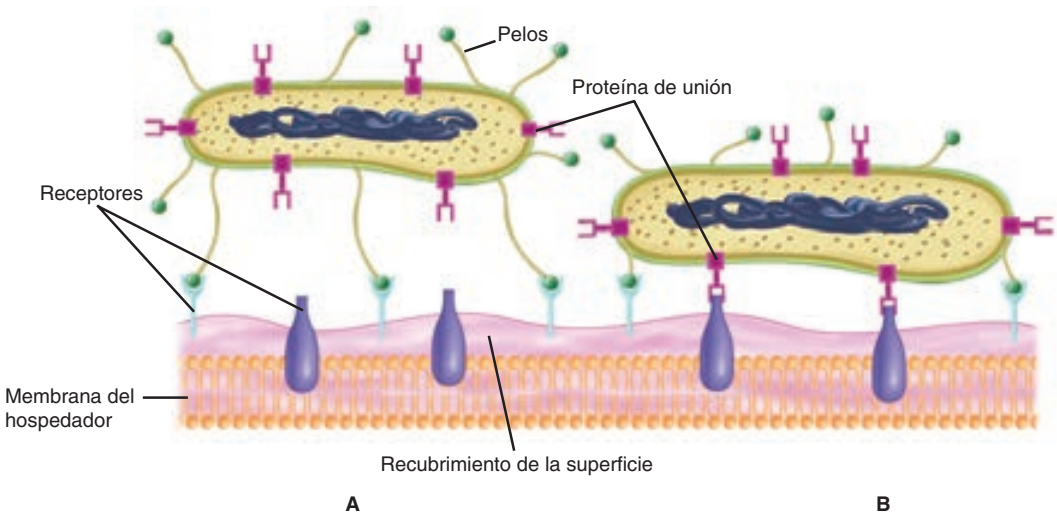


FIGURA 22-1. Adhesión bacteriana. A. La célula bacteriana tiente tanto pelos adhesivos como otra adhesina proteica que sobresale de su superficie. Los pelos se unen a un receptor presente en el material que cubre la membrana citoplásmica. **B.** Los pelos han jalado al organismo en un contacto más cercano, lo que permite que la adhesina se una con su receptor, mismo que se extiende por encima de la membrana citoplásmica a través del recubrimiento de la superficie.

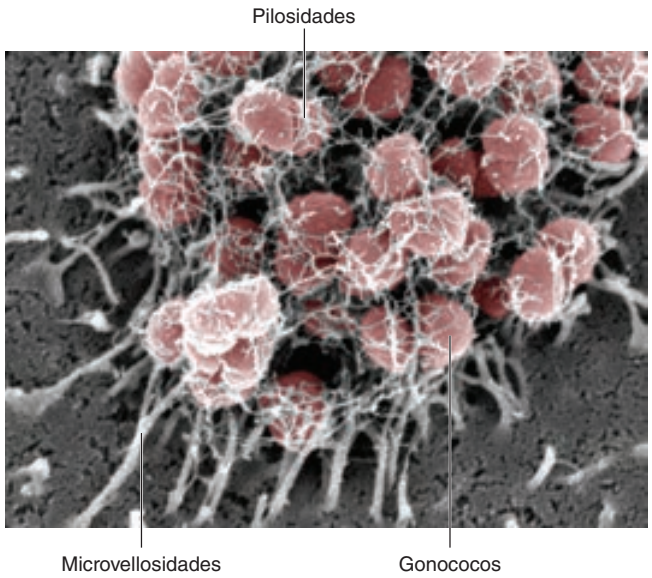


FIGURA 22-2. Pilosidades. Se muestran las pilosidades que se extienden de una microcolonia de *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos) para unirse a las microvellosidades de una célula epitelial. Las pilosidades se retraen activamente y median el movimiento de la colonia sobre la superficie de la célula que se denomina movimiento mediante contracciones. (*Microfotografía amablemente proporcionadas por Dustin L. Higashi y Magdalene So.*)

por exotoxinas (difteria, tos ferina), pero la mayoría de los patógenos deben desplazarse, ya sea al interior de la célula o más allá de ella. Hacerlo requiere de un nuevo conjunto de estrategias de supervivencia que incluyen multiplicarse dentro del medio intracelular y evitar el ataque del complemento y de los fagocitos. Las formas mediante las cuales las bacterias evitan, rodean o, incluso, subvierten o manipulan estas barreras del hospedador, se pueden equiparar a una sinfonía en la que cada parte contribuye a un tema central.

INVASIÓN: INGRESAR EN LAS CÉLULAS

Unas cuantas bacterias, al igual que los virus, son patógenos intracelulares obligados. Otras bacterias son patógenos intracelulares facultativos y pueden desarrollarse como células de vida independiente en el ambiente así como al interior de las células hospedadoras. Por lo general, los organismos invasivos se adhieren a la célula hospedadora por medio de una o más adhesinas, pero utilizan una clase de moléculas, llamadas **invasinas**, que o bien dirigen el ingreso bacteriano al interior de las células, o bien proporcionan un contacto íntimo directo entre la superficie bacteriana y la membrana plasmática de la célula hospedadora. Por ejemplo, la adhesión de un microbio a una molécula similar a la integrina sobre la superficie del hospedador puede detonar una señal por parte de la célula hospedadora que ocasiona que filamentos de actina se unan al receptor adherido a la membrana, lo que genera la fuerza necesaria para la captación del parásito.

La invasina se une con los filamentos de actina de la célula

De manera inicial, las bacterias ingresan en las células dentro de una estructura vesicular rodeada por una membrana y creada por el hospedador, pero más adelante sigue una de dos vías diferentes (**figura 22-3**). Algunas bacterias (*Listeria*, *Shigella*) lisan por medio de enzimas la membrana fagosómica y escapan al refugio seguro rico en nutrientes del citosol de la célula hospedadora. Estas bacterias pueden seguir multiplicándose en dicho lugar, infectar células adyacentes o pasar a través de la célula a la submucosa. Otras especies de patógenos invasivos (*Salmonella typhi, Mycobacterium tuberculosis*) permanecen dentro del fagosoma y se replican aun dentro de los fagocitos profesionales. Su supervivencia en esta localización normalmente peligrosa se debe a la obstaculización de patrones normales de tráfico de la célula hospedado-

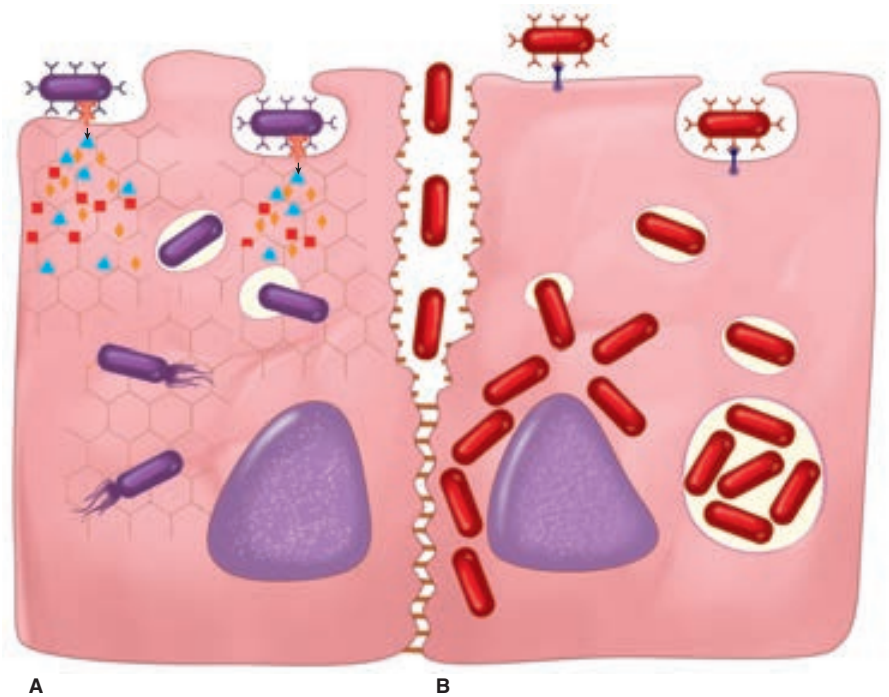


FIGURA 22-3. Invasión bacteriana. **A.** La célula bacteriana tiene un sistema de secreción que inyecta múltiples proteínas al interior de la célula hospedadora. Algunas de éstas ocasionan un reacomodo citoesquelético, que engulle a la bacteria. Dentro del citosol, las bacterias lisan la membrana vacuolar, escapan y se desplazan. **B.** Una proteína de la superficie bacteriana se une a la superficie celular e induce su propia endocitosis. Dentro de la célula, algunas escapan (como en A), mientras que otras se multiplican en el fagosoma.

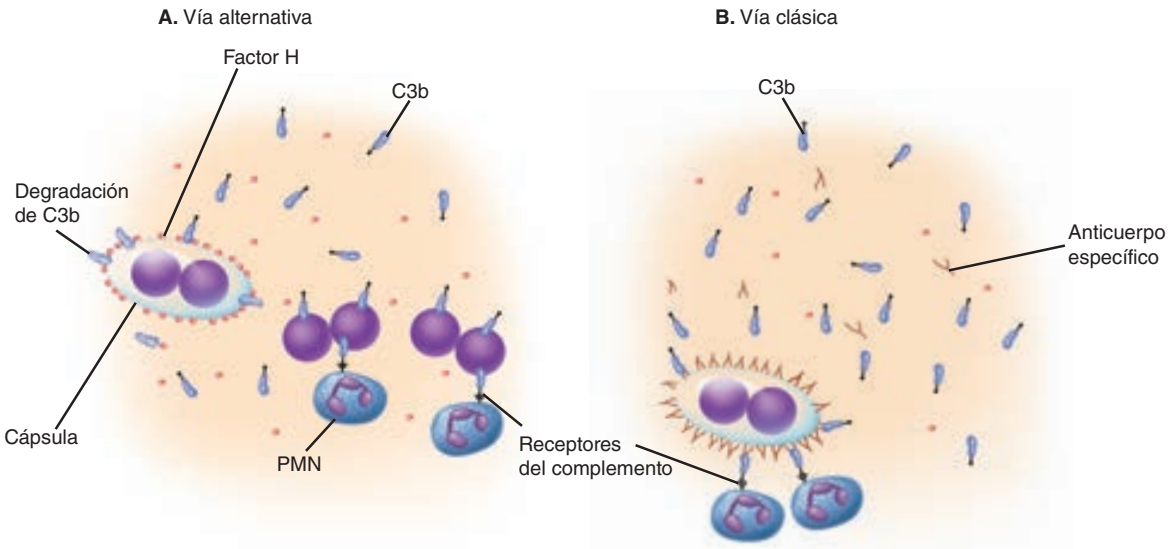


FIGURA 22-4. Resistencia bacteriana a la opsonofagocitosis. A. Vía alterna. En la vía alternativa del complemento, C3b se fija a la superficie de la bacteria, lo que proporciona un sitio de reconocimiento para los fagocitos profesionales y, en forma ocasional, daños directos. Las bacterias con estructuras superficiales especiales como cápsulas o proteínas pueden fijar el factor H del suero a su superficie. Esto interfiere con la deposición del complemento al acelerar la degradación de C3b. **B.** Vía clásica. Los anticuerpos específicos que se fijan a un antígeno de la superficie proporcionan otro sitio de unión para C3b. Es posible que suceda el reconocimiento por parte de los fagocitos aun en presencia del factor H.

ra y a la evitación de la acción digestiva de los lisosomas. Existen múltiples mecanismos para esto último, incluyendo la evitación de la fusión fagosoma-lisosoma o, en caso de fusionarse, bloquear la acidificación al pH óptimo para la actividad enzimática. ::: fagosoma, pág. 21
Algunas escapan del fagosoma
Algunas se multiplican dentro del fagosoma mediante el bloqueo de la función de los lisosomas

En las bacterias gramnegativas con sistemas de secreción por inyección de tipo III o IV, existe la posibilidad de una variación de los escenarios planteados antes. Los sistemas de secreción inyectan muchas proteínas, algunas de las cuales alteran la señalización y el citoesqueleto de la célula. Los reacomodos citoesqueléticos pueden dejar a la bacteria adherida con firmeza a una superficie alterada o pueden detonar la invasión. Incluso, existe un patógeno que inyecta su propio receptor, que se procesa hacia la membrana externa, donde media la adhesión de la bacteria. ::: sistemas de secreción, pág. 296
Los sistemas de secreción por inyección provocan la invasión o la adhesión estrecha

PERSISTENCIA EN UN AMBIENTE NUEVO

Las bacterias que llegan a los tejidos subepiteliales inmediatamente se ven expuestas a los líquidos del tejido intercelular, que tienen propiedades definidas que inhiben la multiplicación de muchas bacterias. Por ejemplo, la mayoría de los tejidos contienen lisozima en concentraciones suficientes para alterar la pared celular de las bacterias gramnegativas. El líquido hístico en sí es un medio de crecimiento subóptimo para la mayoría de las bacterias y se encuentra carente de hierro libre. Casi todas las especies patogénicas vienen equipadas con un medio para extraer el hierro esencial que requieren de las defensas de secuestro de hierro del hospedador por medio del uso de sideróforos. ::: sideróforos, págs. 277-278
El ambiente subepitelial es distinto
Las fuentes de hierro son importantes para el patógeno

Una de las tácticas más comunes de estos patógenos es inducir la muerte celular programada (apoptosis). La infinidad de microbios que infectan a los humanos y que integran su flora normal se mantienen a raya por nuestros mecanismos inmunes innatos y adaptativos. Las bacterias patogénicas, casi por definición, pueden superar estas defensas bioquímicas y celulares una vez que violan la barrera de la mucosa.
Es posible inducir la apoptosis

Obstaculización del sistema inmunitario

En gran parte, el sistema inmunitario del hospedador evolucionó a causa de la presión selectiva de los ataques microbianos. A fin de tener éxito, los patógenos deben evadir este sistema al menos el tiempo suficiente como para que se les transmita a un nuevo hospedador susceptible o que puedan residir en el hospedador de una manera que sea compatible con la coexistencia mutua.

Actividad antifagocítica

Un requisito fundamental para muchas bacterias patogénicas es escapar de la fagocitosis de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares. El medio bacteriano más común de evitar la fagocitosis es la cápsula antifagocítica, que poseen casi todos los patógenos principales que ocasionan pulmonías y meningitis. Estas cápsulas de polisacáridos de los patógenos interfieren con la deposición del complemento en la superficie de la célula bacteriana al fijar los reguladores de C3b que se encuentran presentes en el suero. Cuando uno de éstos, el factor H, se concentra sobre la superficie de la cápsula, acelera la degradación de C3b. Esto elimina el daño directo por parte del complemento y hace que los receptores reconocidos por la fagocitosis no se encuentren disponibles (**figura 22-4**). El mecanismo no se limita a las cápsulas de polisacáridos. Las proteínas de la superficie que pueden fijar el factor H tienen el mismo

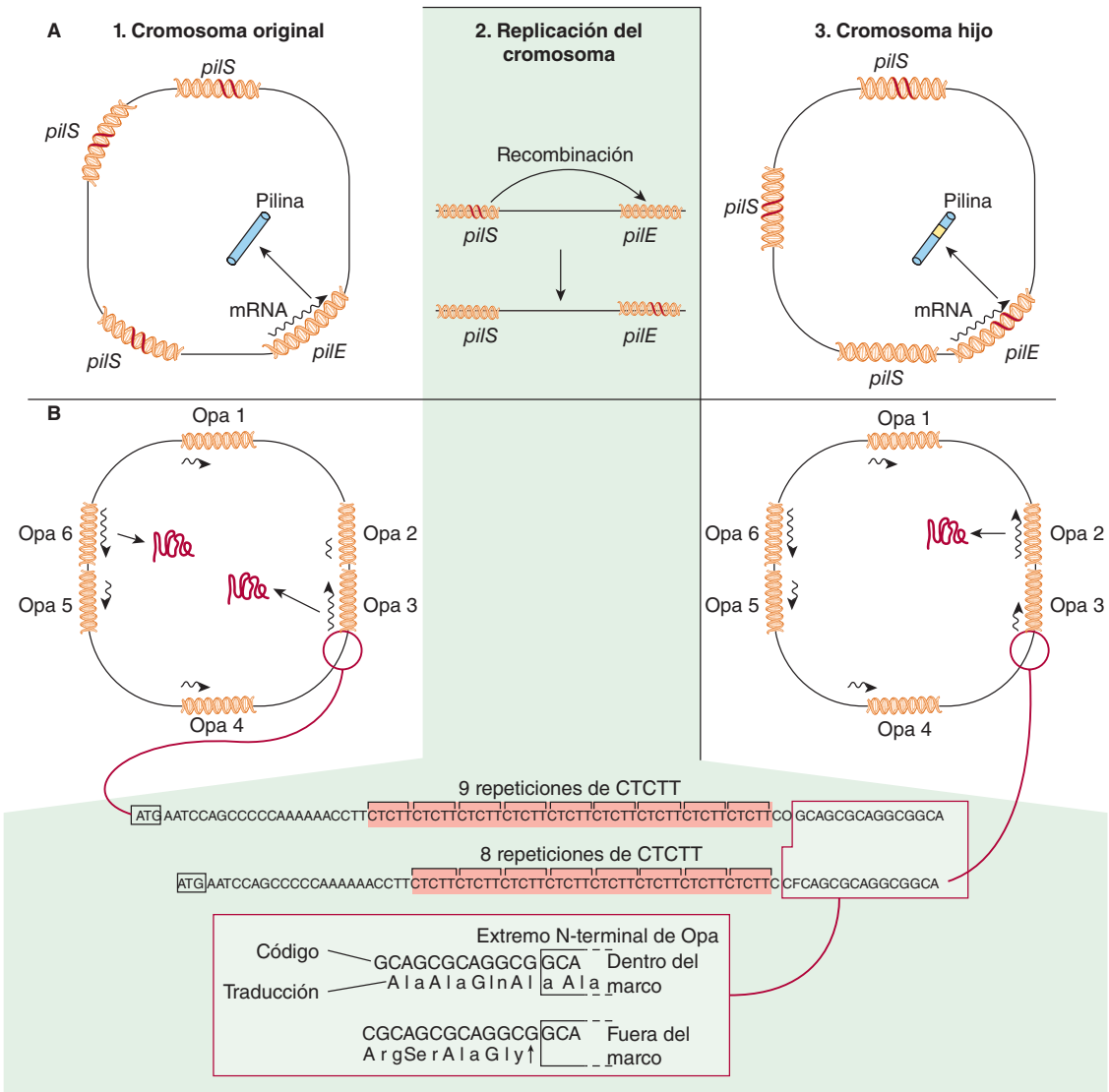


FIGURA 22-5. Variación antigénica. Se muestran los mecanismos de cambio en la conformación antigénica tanto de los pelos como de las proteínas Opa de la membrana externa de *Neisseria gonorrhoeae*. **A.** El cromosoma contiene múltiples genes desligados de pilina que se expresan (*pilE*) o son silenciosos (*pilS*). El gen que se expresa transcribe una subunidad proteica madura de pilina. Durante la replicación del cromosoma, uno de los genes *pilS* se recombina con uno de los genes *pilE*, donando parte de su DNA (rojo). El nuevo cromosoma hijo ahora produce una pilina antigénicamente distinta que se basa en la transcripción de las secuencias donadas (rojas) dentro de la proteína. **B.** El cromosoma contiene múltiples genes Opa. Opa 3 y Opa 6 están "encendidos" (produciendo proteínas) y los demás están "apagados". Durante la replicación del cromosoma, un deslizamiento del péptido líder ocasiona que una secuencia de cinco bases (CTCTT) se repita un número variable de veces. La traducción de Opa permanecerá dentro del marco sólo si el número de nucleótidos CTCTT puede dividirse exactamente entre tres. Para el gen Opa en **B1**, el código de triplete para la alanina (GCA) se encuentra dentro del marco (9 × 5 = 45. 45 ÷ 3 = 15), pero en **B3** se encuentra fuera del marco.

efecto biológico. Los anticuerpos que se dirigen en contra de este antígeno capsular revierten el efecto porque entonces C3b puede ligarse en asociación con IgG. ::: C3b y factor H, pág. 22

Variación antigénica

Otro método mediante el cual los microorganismos evitan las respuestas inmunitarias del hospedador es la variación de antígenos superficiales. La gonorrea es una enfermedad en la que no parece haber inmunidad natural y las reinfecciones son comunes. De hecho, puede montarse una respuesta inmunitaria en contra de los pelos de la superficie y de las proteínas de la membrana externa de *N. gonorrhoeae*, pero el organismo los varía de manera continua. Esto sucede incluso durante el curso de una sola infección. Los mecanismos genéticos implicados en esta variación antigénica se ilustran en la **figura 22-5.** El efecto es que cuando el sistema inmunitario transporta la IgG específica al sitio de la infección, se unirá con el antígeno homólogo, pero puede multiplicarse una subpoblación con una superficie antigénicamente distinta que continúa la infección. De esta manera, el patógeno escapa la vigilancia inmuno-

lógica. Diversas bacterias y parásitos adicionales también realizan variaciones antigénicas. ::: variación en la gonorrea, págs. 416-417
Pueden alterarse los antígenos superficiales
Las subpoblaciones antigénicamente distintas evaden la vigilancia inmunológica

Inducción de apoptosis

Un patógeno engullido por un fagocito, pero incapaz de multiplicarse allí, todavía tiene oportunidades de sobrevivir si mata a la célula hospedadora. Una de las tácticas para lograr esto es la apoptosis. Esta ingeniosa táctica microbiana no sólo desactiva el potencial mortal del fagocito, sino que también reduce el número de defensores disponibles para inhibir a otros invasores bacterianos. Las bacterias invasoras que inducen la apoptosis obtienen el beneficio adicional de que la muerte por apoptosis nulifica los procesos celulares normales de citocinas y quimiocinas que indican muerte necrótica.
Es posible inducir la apoptosis

DAÑO

El patógeno exitoso debe sobrevivir y multiplicarse ante las múltiples defensas del hospedador. Aunque éste es un logro formidable, en sí no es suficiente para ocasionar una enfermedad. Esto requiere que el organismo provoque alguna alteración en la función del hospedador. Las toxinas bacterianas son el mecanismo de daño más evidente, pero existen otros, además de enfermedades en las que el único daño parece deberse a la respuesta inflamatoria ante la invasión.
Secretados al interior de su ambiente

Exotoxinas

Diversos microorganismos sintetizan moléculas de proteína que son tóxicas para sus hospedadores y que se secretan al interior de su ambiente o se encuentran asociadas con la superficie microbiana. Por lo general, estas exotoxinas poseen cierto grado de especificidad para la célula hospedadora y está dictado por la naturaleza del enlace de uno o más componentes de la toxina a un receptor específico de la célula hospedadora. Con frecuencia, la distribución de los receptores de la célula hospedadora determina el grado y extensión de la toxicidad.

Exotoxinas A-B

El tema más conocido relacionado con las exotoxinas patogénicas está representado por las exotoxinas A-B, las cuales se pueden dividir en dos dominios generales. La(s) subunidad(es) B se asocia(n) con la especificidad de unión de la molécula a la célula hospedadora. En términos generales, la región B se fija a una glucoproteína o glucolípido específico sobre la superficie de la célula hospedadora. La otra, la subunidad A (activa), es el dominio catalítico, que desde el punto de vista enzimático ataca alguna función o estructura susceptible del hospedador. Después de la unión del dominio B a la superficie de la célula hospedadora, el domino A se transporta al interior de la célula mediante fusión directa o endocitosis. Dentro de la célula, la unidad A cataliza la modificación enzimática de una proteína llamada su **proteína blanco**. La reacción enzimática más común se conoce como **ADP-ribosilación**; adhiere la fracción ADP-ribosa del NAD a la proteína blanco. Esto modifica a la proteína lo bastante como para hacerla incapaz de llevar a cabo su función. ::: ADP-ribosilación, pág. 279

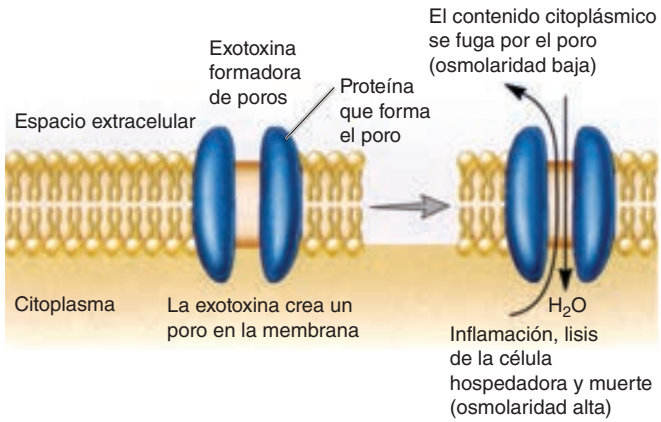

El contenido citoplásmico se fuga por el poro (osmolaridad baja)
Exotoxina formadora de poros
Proteína que forma el poro
Espacio extracelular
Citoplasma
La exotoxina crea un poro en la membrana
H_2O
Inflamación, lisis de la célula hospedadora y muerte (osmolaridad alta)

FIGURA 22-6. Exotoxina formadora de poros. La proteína que forma el poro se ha insertado en la membrana de la célula hospedadora formando un canal abierto. La formación de una multitud de este tipo de poro ocasiona que los contenidos citoplásmicos se fuguen de la célula y que el agua ingrese en ella. A la larga, esto conduce a la lisis y muerte de la célula. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

La unidad B se enlaza con el receptor celular
A actúa sobre la proteína blanco

El efecto neto de la toxina depende de la función de la proteína blanco y de la función de la célula. Si es esencial para el aparato de síntesis de proteínas de la célula (toxina diftérica) se interrumpe la síntesis de proteínas y la célula muere (vea la figura 1-7). Sin embargo, la muerte celular no es el desenlace inevitable de la acción de las toxinas. Uno de los principales blancos de las toxinas A-B que ocasionan la ADP-ribosilación son las proteínas fijadoras de nucleótidos de guanina (proteínas G), que están implicadas en la transducción de señales en las células eucariotas. En este caso, la inactivación de la proteína G puede inhibir o estimular alguna actividad celular. La toxina del cólera desactiva una proteína G que se encarga de la regulación descendente de una vía secretora. Si la célula es un enterocito intestinal, el resultado final es la hipersecreción de electrólitos y la diarrea. La toxina del cólera aplicada a células provenientes de la glándula suprarrenal estimula la producción de esteroides. ::: toxina de la difteria, pág. 13
El efecto biológico depende de la función de la proteína blanco
El efecto puede ser inhibitorio o estimulante

Exotoxinas que afectan a la membrana

Algunas exotoxinas actúan de manera directa sobre la superficie de las células hospedadoras a fin de lisarlas o destruirlas. Muchas de ellas se observaron por vez primera a causa de su capacidad para causar la hemólisis de los eritrocitos. La acción más común es crear poros mediante su inserción directa en las membranas eucariotas de un amplio rango de células, incluyendo fagocitos (**figura 22-6**). Estas **toxinas formadoras de poros** son producto de algunos de los patógenos más agresivos (*Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo A, *E. coli*) y ocasionan la muerte celular mediante la pérdida de integridad y el derrame del contenido celular a través del poro. Algunas se denominan grupo RTX (repeticiones en toxina) a causa de una duplicación recurrente de aminoácidos en su estructura. Otras toxi-

nas que afectan a la membrana tienen una actividad enzimática, como la toxina alfa de *Clostridium perfringens*, que es una lecitinasa.
Su inserción en la membrana citoplásmica crea un poro que se fuga

Enzimas hidrolíticas

Muchas bacterias producen una o más enzimas que en sí no son tóxicas, pero que facilitan la invasión del tejido o que ayudan a proteger al organismo de los mecanismos de defensa del cuerpo. Por ejemplo, diversas bacterias producen colagenasa o hialuronidasa o convierten el plasminógeno sérico a plasmina, que tiene una actividad fibrinolítica. Aunque la evidencia no resulta concluyente, es razonable suponer que estas sustancias facilitan la propagación de la enfermedad. Algunas bacterias también producen desoxirribonucleasa, elastasa y muchas otras enzimas biológicamente activas, pero no queda clara su función en el proceso patológico o en la provisión de nutrientes para los invasores.
Las acciones enzimáticas ocasionan daños y facilitan la propagación

Exotoxinas superantigénicas

Algunas exotoxinas microbianas tienen un efecto directo sobre las células del sistema inmunitario y esta interacción en sí es la que conduce a la enfermedad. Las más extremas entre éstas son las toxinas que ocasionan los síndromes de choque tóxico de *S. aureus* y de los estreptococos del grupo A. Estos síndromes se evocan cuando se produce la toxina en el sitio de infección y se absorbe al torrente sanguíneo. Allí, estas toxinas pueden enlazarse de manera directa a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del tipo II en células presentadoras de antígenos (sin procesar) y directamente estimulan la producción de citocinas, tales como interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF); (**figura 22-7**). Estas moléculas se denominan superantígenos porque actúan como estimuladores policlonales de linfocitos T. Esto significa que una proporción importante de linfocitos T responden mediante su división y liberación de citocinas, lo que lleva a una liberación de citocinas lo suficientemente enorme como para causar efectos sistémicos tales como el choque. Cuando se ingieren ya preformadas en alimentos, algunas de estas toxinas ocasionan diarrea y vómitos. No se sabe si estos efectos se deben al superantígeno o a alguna otra acción de la toxina.
Se fijan de manera directa al MHC II
Se liberan citocinas de una amplia proporción de linfocitos T

Endotoxinas

En muchas infecciones ocasionadas por organismos gramnegativos, la endotoxina lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa es un componente significativo del proceso patológico. El LPS puede ocasionar un daño local, pero su efecto principal se observa cuando las bacterias gramnegativas ingresan en el torrente sanguíneo y circulan. La porción lípido A provoca fiebre a través de la liberación de IL-1 y TNF de los macrófagos, así como efectos fisiológicos extremos asociados con la inflamación. Éstos incluyen hipotensión, disminución en los recuentos de leucocitos polimorfonucleares y plaquetas a causa de la marginación de estas células a las paredes de pequeños vasos sanguíneos, hemorragias y, en ocasiones, coagulación intravascular diseminada (DIC) provocada por la activación de factores de coagulación. El paso de la endotoxina al torrente sanguíneo puede seguirse de un choque rápido e irreversible. ::: LPS, pág. 272
LPS en la sangre ocasiona choque y DIC
El lípido A es la porción tóxica

El término endotoxina proviene del hecho de que el LPS es un componente estructural inherente a la pared celular de la bacteria gramnegativa, no un producto secretado de la bacteria. Un evento comparable con bacterias grampositivas puede suceder con la liberación y circulación de fragmentos de peptidoglucano de la pared celular. Esto también conduce a la liberación de citocinas y a manifestaciones sistémicas. Aunque la biología es similar, en este caso no utilizamos los términos endotoxina o endotoxemia porque desde hace tiempo se han reservado para la endotoxina LPS de las bacterias gramnegativas.
Los fragmentos de peptidoglucano no se denominan endotoxinas

Daños ocasionados por las respuestas de inflamación e inmunitarias

Muchos patógenos exitosos producen enfermedad sin utilizar ninguno de los factores conocidos de virulencia que se acaban de describir. En estos casos, aún se pueden ocasionar daños por inflamaciones agudas o crónicas o por una respuesta inmunitaria mal dirigida detonada por los componentes antigénicos del patógeno.

Inflamación persistente

La respuesta inflamatoria normal es un arma de dos filos tanto en las infecciones agudas como en las crónicas. Aunque las enzimas de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) matan al invasor, de todos modos ocasionan cierto daño a los tejidos del hospedador o comprometen la función de los órganos. Los alvéolos pulmonares llenos de PMN y macrófagos no son eficaces en su absorción de oxígeno. En el espacio encerrado del sistema nervioso central, la hinchazón producto de la inflamación puede ocasionar daño al cerebro de manera directa. En algunas infecciones crónicas, las características patológicas y clínicas se deben, en gran medida, a reacciones de hipersensibilidad tardía (DTH) al organismo o sus productos. En el caso de la tuberculosis, si el hospedador no es capaz de detener el crecimiento de *M. tuberculosis* por medio de la activación de la inmunidad T_H1, el crecimiento persistente del patógeno continuará estimulando los daños mediados por DTH. ::: hipersensibilidad a la tuberculosis, pág. 381
Los PMN provocan hinchazón y ocupan espacios
La DTH prolongada es destructiva

Respuestas inmunitarias mal dirigidas

Las reacciones entre altas concentraciones de anticuerpos, antígenos microbianos solubles y complemento pueden depositar complejos inmunes en los tejidos y provocar reacciones inflamatorias agudas y enfermedad por complejos inmunes. Por ejemplo , en la glomerulonefritis aguda posestreptocócica, estos complejos se secuestran en el interior de los glomérulos del riñón, con una grave afectación de la función renal a causa de la deposición resultante de complemento y la reacción hística. Los anticuerpos producidos en contra de antígenos bacterianos también pueden presentar una reacción cruzada con ciertos tejidos del hospedador e instituir un proceso autoinmune. Se cree que esta mímica molecular es la explicación de la fiebre reumática posestreptocócica. ::: reacciones inmunes adversas, pág. 34

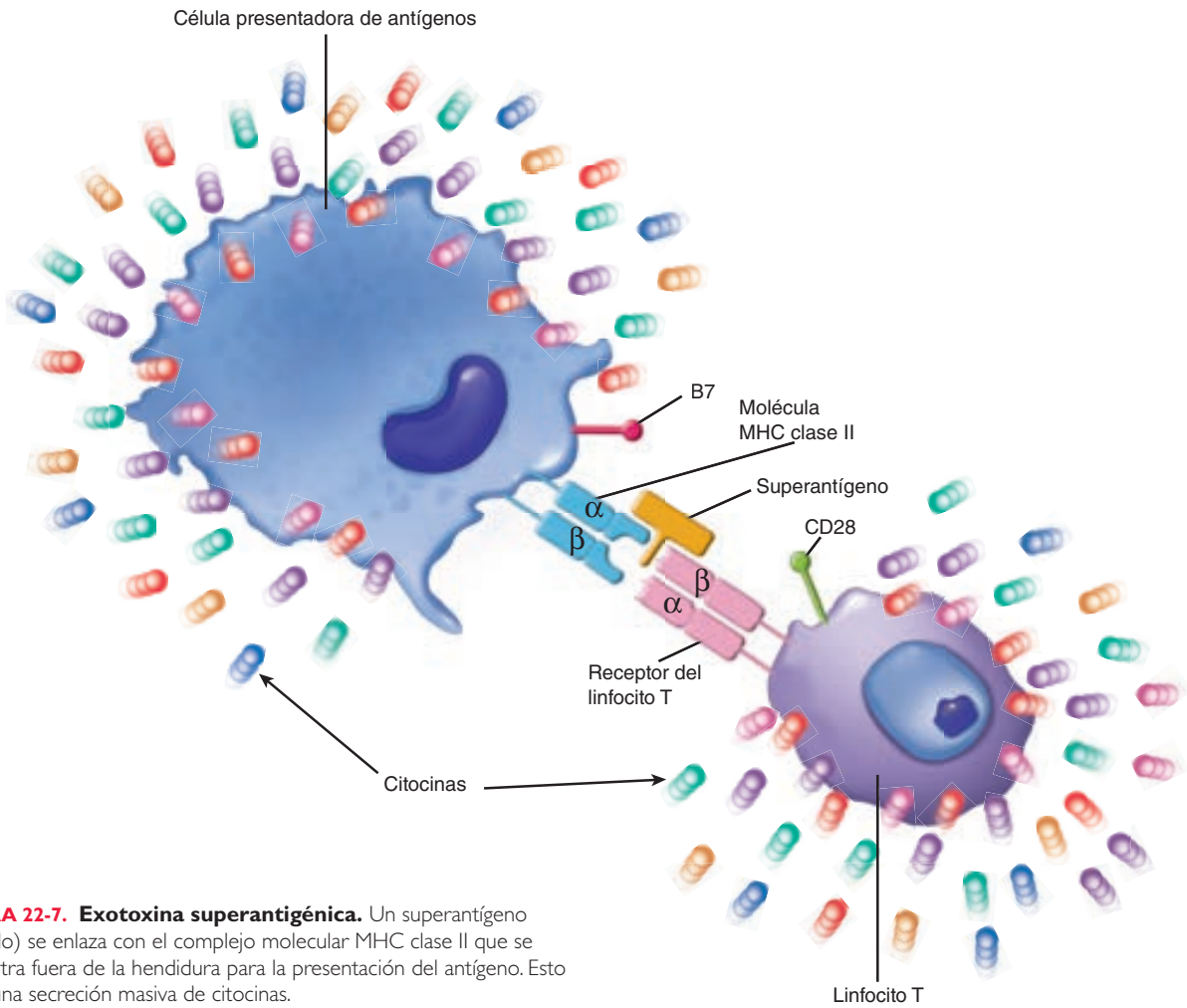


FIGURA 22-7. Exotoxina superantigénica. Un superantígeno (amarillo) se enlaza con el complejo molecular MHC clase II que se encuentra fuera de la hendidura para la presentación del antígeno. Esto causa una secreción masiva de citocinas.

GENÉTICA DE LA PATOGENICIDAD BACTERIANA

Todas las herramientas genéticas descritas en el capítulo anterior se utilizan en servicio del asunto complejo que implica ser un patógeno. El despliegue múltiple y secuenciado de la adherencia, la evasión y los factores de virulencia relacionados con daños han evolucionado en formas que los hacen eficientes y persistentes. Parte de esto es el uso de los plásmidos y de los sistemas reguladores ya descritos en formas únicas como islas de patogenicidad. Nuestra comprensión de otros sigue encontrándose a un nivel más descriptivo, como la emergencia y propagación de clones con virulencia potenciada por mecanismos desconocidos.

PLÁSMIDOS

En realidad, muchos de los determinantes esenciales de la patogenicidad se replican como parte del cromosoma bacteriano, pero un número sorprendente está contenido dentro de los plásmidos. A menudo, esto incluye diversos factores de virulencia dentro de un mismo plásmido. Por ejemplo, un tipo de *E. coli* diarreico lleva los genes para los pelos que median la adherencia a enterocitos y para las enterotoxinas que transportan a dichos enterocitos en un mismo plásmido. El término **plásmido de virulencia** se ha utilizado para los plásmidos cuya pérdida o modificación ocasiona una pérdida de patogenicidad para la cepa hospedadora. Dado que los plásmidos son un hogar inherentemente menos seguro para los genes que el cromosoma, esta localización debe ofrecer alguna característica de eficiencia para el patógeno. Quizá la carga adicional que representan los plásmidos es un trueque para evitar la disrupción de la organización del cromosoma bacteriano. ::: plásmido, pág. 275

Los genes en los plásmidos son múltiples y relacionados

La pérdida de los plásmidos de virulencia altera la patogenicidad

REGULACIÓN DE LOS GENES DE VIRULENCIA

Además de los múltiples pasos de la patogénesis, algunos patógenos se esconden en localizaciones como el agua de mar (cólera) o pulgas (peste) hasta que se presenta su oportunidad para provocar enfermedades humanas. Algunos de estos patógenos han evolucionado sistemas reguladores que vinculan la detección de señales ambientales (temperatura, osmolaridad, concentración de hierro) con la activación de su mecanismo de virulencia. En apariencia, estas señales pueden "decirle" al patógeno si se encuentra en un ambiente benigno, dentro de un vector insecto, al interior de un líquido cor-

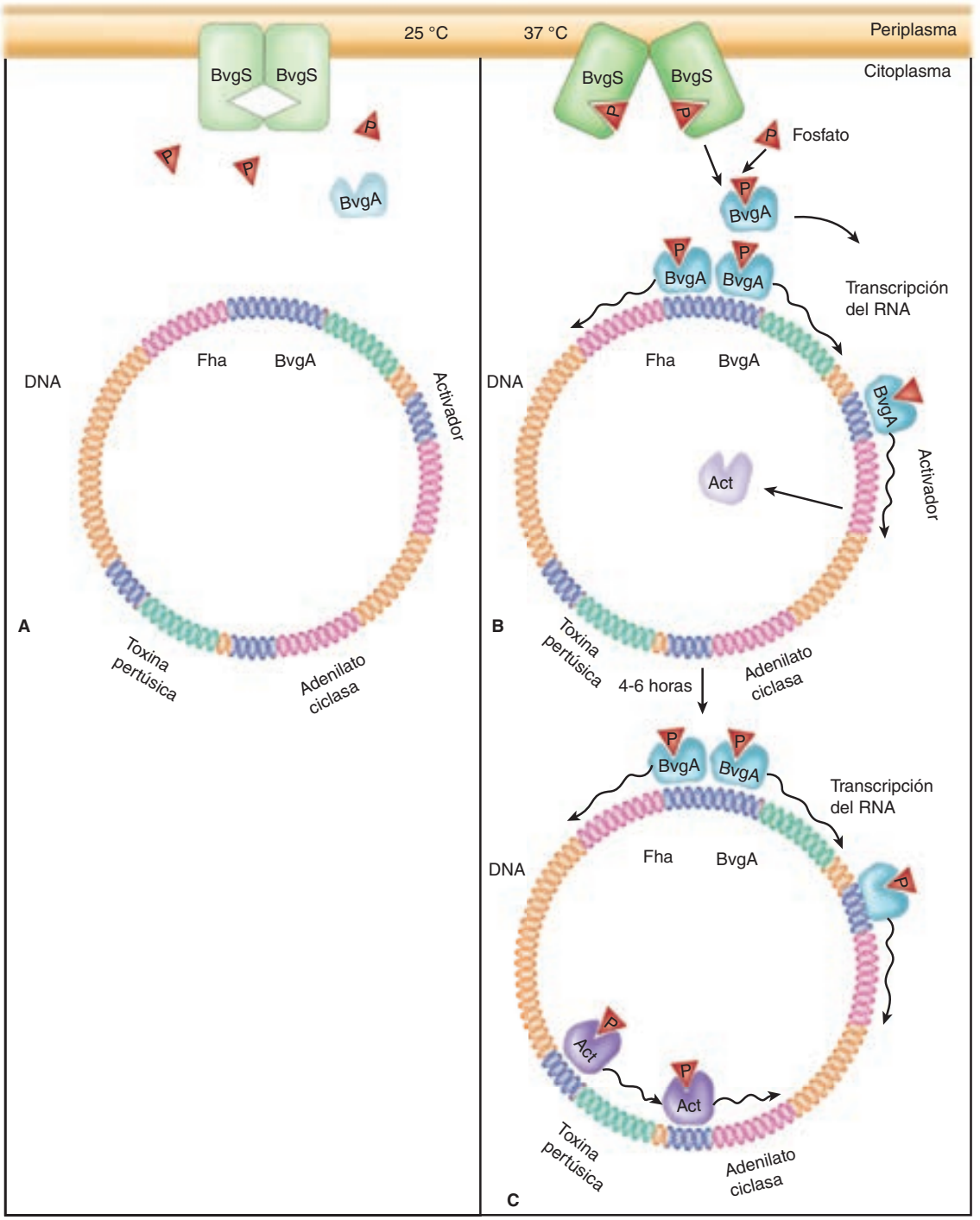


FIGURA 22-8. Regulación de los factores de virulencia de *Bordetella pertussis*. A. A 25 °C, la proteína reguladora asociada con la membrana, BvgS, se encuentra inactiva como también lo están los genes para los factores de virulencia hemaglutinina filamentosa (Fha), toxina pertúsica y adenilato ciclasa. **B.** A 37 °C, BvgS se autofosforila y activa una proteína reguladora citoplásmica, BvgA, por fosforilación. BvgA activa la transcripción de genes para la producción de BvgS, BvgA, Fha y para un segundo regulador postulado, Act. **C.** Horas después, Act activa la transcripción de la toxina pertúsica y la adenilato ciclasa. (Adaptada de Melton AR, Weiss AA.)

poral o, incluso, dentro de un fagocito. En ese momento, procede el despliegue del factor de virulencia, a menudo por pasos, sintetizando la adhesina o la toxina justo en el momento en que se necesita. Un ejemplo de esto se muestra en la **figura 22-8**, que ilustra el sistema regulador bicompartimental que utiliza *B. pertussis* en la tos ferina. Esta producción justo en el momento es eficiente en cuanto a gastos de energía y efectiva para la producción de enfermedad.

::: regulación bicompartimental, pág. 286

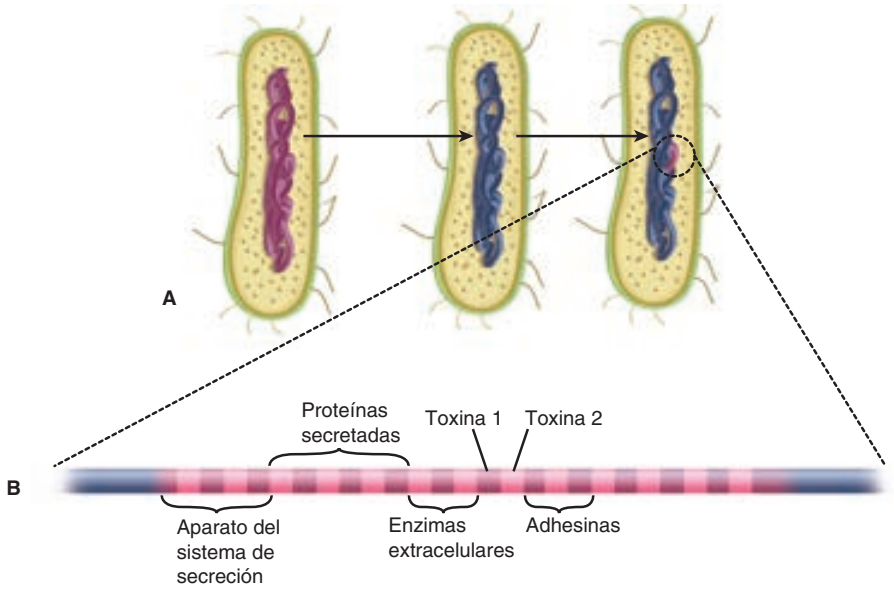


FIGURA 22-9. Isla de patogenicidad (PAI). A. Dos cepas bacterianas se encuentran realizando un intercambio genético mediante uno de los mecanismos descritos en el capítulo 21. El receptor (derecha) ha incorporado un amplio segmento del DNA del donador en su cromosoma. **B.** La constitución química del segmento donado es distinta de la del cromosoma del hospedador. Esta PAI contiene todos los genes para las adhesinas, las toxinas y el sistema de secreción para producir la misma enfermedad.

Los patógenos pueden detectar el ambiente
Los factores de virulencia se producen "justo en el momento"

ISLAS DE PATOGENICIDAD

En años recientes, grandes bloques de genes encontrados en el cromosoma bacteriano se han denominado islas de patogenicidad (PAI) a fin de describir regiones únicas asociadas con la virulencia (**figura 22-9**). El componente "isla" del término proviene del hecho de que las regiones PAI mismas normalmente tienen características fundamentales tales como contenido guanina + citosina, uso de codones y genes tRNA distintos al resto del genoma del organismo hospedador actual. Esto sugiere que la transferencia de genes de una especie ajena en algún punto del pasado distante es el origen probable. Muchas PAI tienen homólogos sorprendentemente similares en bacterias patogénicas para plantas y animales. Las PAI contienen el paquete completo que se requiere para el despliegue del rasgo patogénico, incluso aquellos de máxima complejidad que implican 20 a 30 genes. En los organismos que despliegan sistemas de secreción tipo III, todos los genes para el aparato de inyección, para las proteínas secretadas y para los elementos reguladores están incluidos en la PAI.

Segmentos genómicos de gran tamaño transferidos de una especie no relacionada
Están incluidos los genes para todos los componentes de la virulencia

CLONALIDAD

No es posible que las bacterias sean una amalgama caótica de genes producida por un intercambio genético promiscuo. De ser así, no existiría la especialización bacteriana y todos estos microorganismos poseerían una secuencia cromosómica de consenso. Así, la mayoría de las bacterias tienen cierto grado de aislamiento reproductivo, excepto por los miembros de su propia especie o de alguna especie muy cercana a la propia. De esta manera, puede maximizarse la diversidad por mutación dentro de la especie (normalmente a través de transformación o transducción), al tiempo que se conservan secuencias genéticas útiles. El resultado final de la conservación de genes importantes durante la evolución es que en cualquier momento dado a lo largo del mundo, muchas bacterias son representativas de un solo tipo clonal o, con mayor frecuencia, de relativamente pocos tipos clonales que se han generalizado por el momento (evolutivo). El estudio y definición de la clonalidad requiere de más que la presencia o ausencia de los factores de virulencia. Requieren del estudio de los alelos específicos de varios genes y de las diferencias sutiles en secuencias de aminoácidos en baterías de múltiples enzimas constitutivas.

Los genes útiles se preservan mediante la clonalidad

Uno de los descubrimientos que provino de la aplicación de las herramientas moleculares de diagnóstico a las enfermedades infecciosas es la naturaleza clonal de diversas enfermedades infecciosas. Es decir, a lo largo de periodos extensos y de amplias distancias geográficas, los organismos de una especie dada aislados a partir de muestras clínicas tienden a ser tan similares en su composición genética que nos obliga a pensar que una clona de bacterias descendida de un ancestro común relativamente reciente es la responsable de toda o la mayoría de la incidencia de la enfermedad. Los resultados han sido impactantes. Por ejemplo, los aislados de *B. pertussis* de EUA representan a una sola clona, mientras que en Japón existe una clona ligeramente distinta. Otro estudio ha determinado que sólo 11 genotipos multilocus (clonas) de *Neisseria meningitidis* han sido responsables de las principales epidemias de organismos del serogrupo A en todo el mundo en los últimos 60 años. Cuando los microbios establecen un nicho único, protegen su ventaja selectiva.

Se está comprobando que las poblaciones naturales de muchos patógenos tienen una estructura clonal
En algunos casos, clonas únicas son responsables de enfermedades geográficamente generalizadas

Aunque los patógenos bacterianos humanos representan tan sólo un mínimo porcentaje del mundo microbiano, se encuentran entre los más ingeniosos en cuanto a las formas en que provocan enfermedad. La independencia y poder de la célula bacteriana conducen a algunas de las enfermedades más temibles y temidas. La bacteriología, mecanismos patológicos y aspectos clínicos de estas enfermedades se exploran en los siguientes capítulos.

CAPÍTULO 23

Fármacos antibacterianos y resistencia

La capacidad para dirigir el tratamiento en forma específica a un agente infeccioso productor de enfermedad es única del manejo de las enfermedades infecciosas. Su éxito inicial depende de explotar las diferencias entre nuestra propia constitución y metabolismo y las de los microorganismos en cuestión. El mecanismo de acción de los antimicrobianos sobre las bacterias es el tema de este capítulo. El éxito continuo de las sustancias antibacterianas depende de si los organismos a los que se dirigió originalmente el fármaco han desarrollado resistencia y este tema también se trata en el presente capítulo. La información específica acerca de las bacterias patógenas se puede encontrar en los capítulos 24 a 40; una guía completa sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas va más allá de las capacidades de este libro.

En el pasado, la medicina tradicional empleaba materiales naturales con cierta actividad contra los microbios, como la corteza del árbol *cinchona* (que contiene quinina) para el tratamiento del paludismo. Los métodos racionales de quimioterapia comenzaron con Ehrlich y su desarrollo de compuestos de arsénico para el tratamiento de la sífilis a inicios del siglo XX. Muchos años pasaron antes de que ocurriera el siguiente avance, que fue el descubrimiento de la eficacia terapéutica de una sulfonamida (*prontosil rubrum*) que realizó Domagk en 1935. La penicilina, que había descubierto Fleming en 1929, no se pudo purificar en forma adecuada en ese entonces; sin embargo, esto se logró después y la penicilina se fabricó en cantidades suficientes, de modo que Florey y sus colaboradores pudieron demostrar su eficacia clínica a principios del decenio de 1940-1949. Se han descubierto o desarrollado numerosos agentes antimicrobianos nuevos y muchos de ellos han encontrado un uso dentro de la práctica clínica.

Las sulfonamidas y la penicilina fueron las primeras sustancias antibacterianas eficaces

FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS Y TRATAMIENTO

CONSIDERACIONES GENERALES

Todas las sustancias antimicrobianas eficaces en un sentido clínico exhiben una toxicidad selectiva contra el parásito en lugar de contra el hospedador, característica que las diferencia de la mayoría de los desinfectantes. En la mayoría de los casos, la toxicidad selectiva se explica por medio de la acción sobre los procesos o estructuras microbianos que difieren de aquellos de las células mamíferas. Por ejemplo, algunos medicamentos actúan sobre la síntesis de la pared celular de las bacterias y otros se dirigen a las funciones del ribosoma bacteriano 70S, pero no contra el ribosoma eucariota 80S. Algunos antimicrobianos, como la penicilina, en esencia no son tóxicos para el hospedador, a menos que éste haya desarrollado hipersensibilidad. En otros, como los aminoglucósidos, la dosis terapéutica eficaz está relativamente cerca de la dosis tóxica; como resultado, el control de dosis y concentración en sangre deben ser mucho más precisos. ::: desinfección, pág. 41

En un sentido ideal, la toxicidad selectiva se basa en la capacidad de un medicamento antimicrobiano para atacar un objetivo presente en las bacterias, pero no en los humanos

Definiciones

- **Antibiótico.** Antimicrobianos de origen microbiano, la mayoría de los cuales son el producto de hongos o bacterias del género *Streptomyces*.
- **Antimicrobianos.** Cualquier sustancia con suficiente actividad antimicrobiana que se puede emplear para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.
- **Bactericida.** Antimicrobiano que no sólo inhibe el crecimiento sino que es letal para las bacterias.
- **Bacteriostático.** Un antimicrobiano que inhibe el crecimiento, pero que no elimina a los organismos. Las defensas del hospedador son las responsables en última instancia de la erradicación de la infección.
- **Concentración inhibitoria mínima (CIM).** Término de laboratorio que define la menor concentración (μg/mL) que puede inhibir el crecimiento del microorganismo.
- **Espectro.** Expresión de las categorías de microorganismos contra los cuales tiene actividad el antimicrobiano de manera típica. Una sustancia de espectro estrecho tiene actividad sólo contra unos cuantos organismos. Un medicamento de amplio espectro tiene actividad contra organismos de diversos tipos (p. ej., bacterias grampositivas y gramnegativas).
- **Quimioterapéuticos.** Es un término amplio que abarca los antibióticos, antimicrobianos y los fármacos empleados en el tratamiento del cáncer. En el contexto de las enfermedades infecciosas, implica que la sustancia no es un antibiótico.
- **Resistente.** Organismos que no se inhiben por las concentraciones clínicamente posibles de un agente antimicrobiano.
- **Susceptible o sensible.** Términos aplicados a los microorganismos que indican que se les inhibirá con concentraciones de la

sustancia antimicrobiana que se pueden lograr en términos clínicos utilizando las dosis generalmente recomendadas.

FUENTES DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Existen distintas fuentes de las sustancias antimicrobianas. Los antibióticos tienen un origen biológico y es probable que representen un papel importante en la ecología microbiana en el ambiente natural. Por ejemplo, la penicilina es producida por diversos mohos del género *Penicillium* y el prototipo de los antibióticos de cefalosporina se derivó de otros mohos. La mayor fuente natural de antibióticos es el género *Streptomyces*, cuyos miembros son bacterias grampositivas que se encuentran en suelos y sedimentos de agua dulce. La estreptomicina, las tetraciclinas, el cloranfenicol, la eritromicina y muchos otros antibióticos se descubrieron al examinar grandes cantidades de aislados de *Streptomyces* provenientes de muchas partes del mundo. Los antibióticos se producen en forma masiva por medio de técnicas derivadas de los procedimientos de la industria de la fermentación.

Los antibióticos se sintetizan a partir de mohos y bacterias

La producción en grandes cantidades es por medio de fermentación industrial

Los agentes antimicrobianos sintetizados por métodos químicos se descubrieron inicialmente entre compuestos sintetizados para otros propósitos y cuya eficacia terapéutica se examinó en animales. Por ejemplo, las sulfonamidas se descubrieron como resultado de un análisis rutinario de pigmentos de anilina. En fechas más recientes, se han sintetizado compuestos activos con estructuras diseñadas para funcionar como inhibidores o competidores eficaces de vías metabólicas conocidas. El trimetoprim, que inhibe la dihidrofolato reductasa, es un excelente ejemplo.

Las sustancias químicas con actividad antibacteriana se descubren por azar o como resultado de programas de análisis

Una tercera fuente de antimicrobianos es la manipulación molecular de antibióticos o quimioterapéuticos descubiertos con anterioridad para ampliar su rango y grado de actividad contra microorganismos o para mejorar sus características farmacológicas. Los ejemplos incluyen el desarrollo de penicilinas de amplio espectro resistentes a la penicilinasa, al igual que un amplio rango de aminoglucósidos y cefalosporinas con mayor actividad, espectro y resistencia a las enzimas desactivadoras.

Los antibióticos de origen natural se pueden modificar por métodos químicos

ESPECTRO DE ACCIÓN

El **espectro** de actividad de cada sustancia antimicrobiana describe los géneros y especies contra los cuales es típicamente activa. El **cuadro 23-1** muestra los agentes antimicrobianos y las bacterias más comunes. Los espectros se superponen, pero en general son característicos para cada clase amplia de antimicrobianos. Algunos antimicrobianos antibacterianos se conocen como **sustancias de espectro estrecho**; por ejemplo, la bencilpenicilina es sumamente activa contra muchos cocos grampositivos y gramnegativos, pero tiene poca actividad contra los bacilos gramnegativos entéricos. Por otra parte, el cloranfenicol, la tetraciclina y las cefalosporinas son **agentes de amplio espectro** que inhiben un amplio rango de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo algunos organismos intracelulares obligados. Cuando se desarrolla resistencia en un género o especie inicialmente sensible, esa especie se sigue considerando dentro del espectro, aun cuando la subpoblación resistente sea significativa. Por ejemplo, se considera que el espectro de la bencilpenicilina incluye a *Staphylococcus aureus*, a pesar de que en la actualidad más de 80% de las cepas son resistentes a la penicilina.

El espectro es el rango de bacterias contra las cuales el fármaco es activo en forma típica

Las sustancias de amplio espectro inhiben especies grampositivas y gramnegativas

FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS SELECTOS

A continuación se analizan diversos aspectos de los principales antimicrobianos, con énfasis en sus mecanismos de acción y espectro. Los detalles sobre el uso, dosificación y toxicidad de los antimicrobianos específicos deben buscarse en textos especializados o en manuales escritos con ese propósito.

Antimicrobianos que actúan sobre la síntesis de la pared celular

El componente de peptidoglucano de la pared celular de las bacterias le da su forma y rigidez. Esta molécula gigante está formada por el entretejimiento de glucanos lineales de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico en una estructura similar a una canasta. El peptidoglucano se sostiene por el entrecruzamiento de cadenas laterales cortas de péptidos que cuelgan de moléculas largas de glucano. Este proceso de entrecruzamiento es el blanco de dos de los grupos más importantes de antimicrobianos, los betalactámicos y los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) (**figura 23-1**). El peptidoglucano es una característica única de las bacterias, de modo que la inhibición de su síntesis no conlleva ningún potencial tóxico.

El entrecruzamiento de peptidoglucano es el blanco de los betalactámicos y glucopéptidos

Antimicrobianos betalactámicos

Los medicamentos antimicrobianos betalactámicos incluyen a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. Su nombre se deriva de la presencia de un anillo betalactámico en su estructura; este anillo es esencial para la actividad antibacteriana. La penicilina, el primer miembro de esta clase, se derivó de mohos del género *Penicillium* y los betalactámicos naturales posteriores se derivaron tanto de mohos como de bacterias del género *Streptomyces*. En la actualidad es posible sintetizar betalactámicos, pero la mayoría se derivan de procesos semisintéticos que implican la modificación química de los productos de la fermentación.

Un anillo betalactámico es parte de la estructura de todos los antimicrobianos betalactámicos

Los fármacos antibacterianos betalactámicos interfieren con las reacciones de transpeptidación que sellan los entrecruzamientos de péptidos entre las cadenas de glucano. Esto ocurre por interferencia con la acción de las enzimas transpeptidasas que llevan a cabo este entrecruzamiento. Estos blancos de todos los betalactámicos se conocen comúnmente como proteínas fijadoras de penicilina (PBP), lo cual refleja la naturaleza estereoquímica de su interferencia, que se describió inicialmente en los experimentos con penicilina. En cualquier cepa determinada ocurren varias PBP diferentes; en general son específicas de la especie y varían en cuanto a la avi-

CUADRO 23-1 Características de los fármacos antibacterianos

BLANCO/FÁRMACO REPRESENTATIVO	CARACTERÍSTICAS
Síntesis de la pared celular	
Betalactámicos	Bactericidas contra diversas bacterias; inhiben las transpeptidasas de peptidoglucano
Penicilinas	
Penicilinas naturales: penicilina G, penicilina V	Activas contra bacterias grampositivas y algunos cocos gramnegativos
Resistentes a la penicilinasa: meticilina, dicloxacilina	Similares a las penicilinas naturales, pero resistentes a la inactivación por parte de la penicilinasa de los estafilococos
Amplio espectro: ampicilina, amoxicilina	Similares a las penicilinas naturales, pero más activas contra organismos gramnegativos
Espectro ampliado: ticarcilina, piperacilina	Mayor actividad contra bacilos gramnegativos, incluyendo la especie *Pseudomonas*
Cefalosporinas	Algunas son más eficaces contra bacterias gramnegativas y menos susceptibles a la destrucción producida por las betalactamasas
Cefalexina, cefradina, cefepima, cefotaxima	
Carbapenémicos	Resistentes a la inactivación por betalactamasas. Muchas bacterias gramnegativas son susceptibles
Imipenem, meropenem	
Monobactámicos	Resistentes a las betalactamasas. Principalmente activos contra miembros de la familia *Enterobacteriaceae*
Aztreonam	
No betalactámicos	
Vancomicina	Bactericida contra bacterias grampositivas
Bacitracina	Bactericida contra bacterias grampositivas
Síntesis de proteína	
Aminoglucósidos	Bactericidas contra bacterias aerobias y facultativas
Gentamicina, tobramicina	
Tetraciclinas	Bacteriostáticas contra algunas bacterias grampositivas y gramnegativas
Tetraciclina, doxiciclina	
Cloranfenicol	Bacteriostático y de amplio espectro
Macrólidos	Bacteriostáticos contra muchas bacterias grampositivas, al igual que algunas micobacterias
Eritromicina, claritromicina, azitromicina	
Lincosamidas	Bacteriostáticas contra diversas bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo *Bacteroides fragilis*
Clindamicina	
Oxazolidinonas	Bacteriostáticas contra diversas bacterias grampositivas
Linezolida	
Estreptograminas	Son una combinación sinérgica de dos fármacos que se enlazan con dos sitios ribosómicos diferentes. En forma individual, cada sustancia es bacteriostática, pero en conjunto son bactericidas. Eficaces contra diversas bacterias grampositivas
Quinupristina, dalfopristina	
Síntesis del ácido nucleico	
Fluoroquinolonas	Bactericidas contra una amplia variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas
Ciprofloxacino, ofloxacino	
Rifamicinas	Bactericidas contra bacterias grampositivas y algunas gramnegativas. A menudo se emplean para el tratamiento de infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis* y como profilaxis para la exposición cercana a *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae* tipo b
Rifampicina	
Biosíntesis de folato	
Sulfonamidas	Bacteriostáticas contra diversas bacterias grampositivas y gramnegativas
Trimetoprim	Con frecuencia se usa en combinación con una sulfa para efecto sinérgico
Integridad de la membrana celular	
Polimixina B	Bactericida contra células gramnegativas ya que daña las membranas celulares
Daptomicina	Bactericida contra bacterias grampositivas

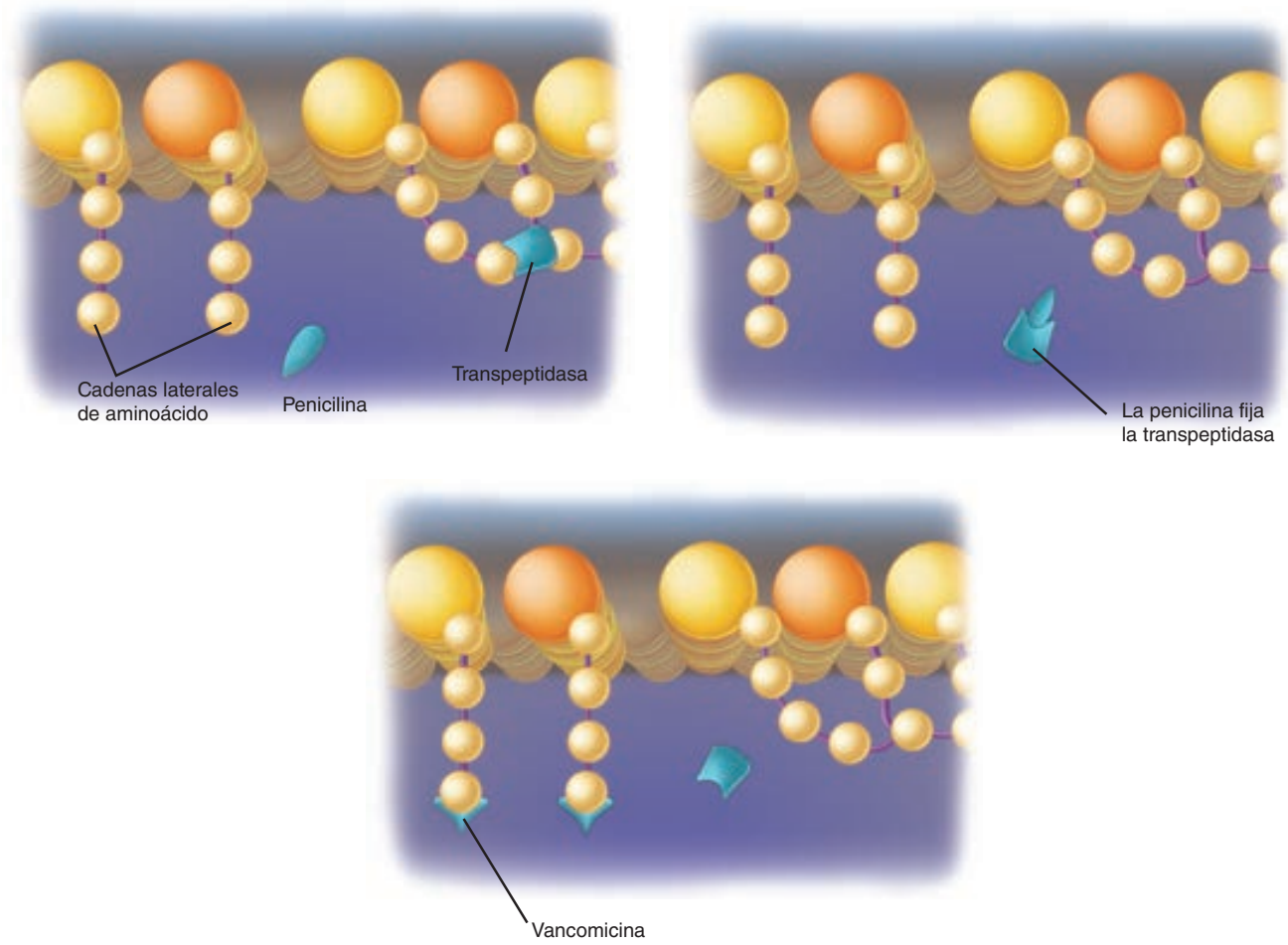


FIGURA 23-1. Acción de los antimicrobianos en la síntesis de peptidoglucano. Se muestran el eje de glucano y las cadenas laterales de aminoácidos de peptidoglucano. La enzima transpeptidasa cataliza un entrecruzamiento de cadenas laterales de aminoácido. La penicilina y otros betalactámicos fijan la transpeptidasa, impidiendo que realice su función. La vancomicina enlaza directamente los aminoácidos, impidiendo la unión de la transpeptidasa.

dez de su fijación con diferentes antimicrobianos betalactámicos.
::: peptidoglucano, págs. 271, 280

Interfieren con el entrecruzamiento de peptidoglucano al unirse con las transpeptidasas llamadas PBP

Los betalactámicos se clasifican por su estructura química (**figura 23-2**). Pueden tener un anillo betalactámico (monobactámicos) o un anillo betalactámico fusionado con un anillo penémico de cinco miembros (penicilinas, carbapenémicos) o un anillo cefémico de seis miembros (cefalosporinas). Dentro de estos grupos principales, las diferencias en la cadena o cadenas laterales unidas a un anillo sencillo o doble pueden tener un efecto importante en las propiedades farmacológicas y espectro de cualquier betalactámico. Las propiedades farmacológicas incluyen resistencia a los ácidos gástricos, lo cual permite la administración oral, y su patrón de distribución en los sectores del cuerpo (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo [LCR], articulaciones). Las características que alteran el espectro incluyen permeabilidad en la célula bacteriana, afinidad por los PBP y vulnerabilidad a los diversos mecanismos bacterianos de resistencia.

Las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos difieren en cuanto a las estructuras unidas con el anillo betalactámico

En general, los antimicrobianos betalactámicos son sumamente bactericidas, pero sólo contra las bacterias en crecimiento que sintetizan nuevas paredes celulares. La destrucción implica la atenuación e interrupción de la "faja" de peptidoglucano, liberación o activación de enzimas autolíticas que destruyen de manera adicional las áreas debilitadas de la pared y, por último, lisis osmótica por ingreso de agua a través de la membrana citoplásmica al interior hipertónico de la célula. Como podría anticiparse, los organismos con deficiencias de la pared celular, como *Mycoplasma*, no son susceptibles a los antimicrobianos betalactámicos.

Los antimicrobianos betalactámicos eliminan a las bacterias en crecimiento al lisar las paredes celulares debilitadas

Penicilinas. Las penicilinas difieren principalmente en su espectro de actividad contra bacterias gramnegativas y en su resistencia a la penicilinasa de los estafilococos. Esta penicilinasa es una

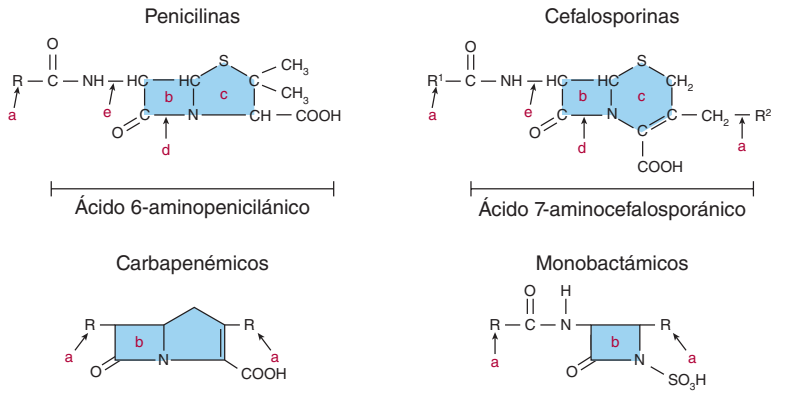


FIGURA 23-2. Estructura de los antibióticos betalactámicos. a. Diferentes cadenas laterales determinan el grado de actividad, espectro, propiedades farmacológicas, resistencia a betalactamasas. **b.** Anillo betalactámico. **c.** Anillo de tiazolidina; c' anillo dihidrotiazina. **d.** Sitio de acción de las betalactamasas. **e.** Sitio de acción de amidasa.

de las familias de enzimas bacterianas llamadas betalactamasas, que inactivan a los antimicrobianos betalactámicos. La **penicilina G** tiene actividad principal contra los organismos grampositivos, cocos gramnegativos y algunas espiroquetas, incluyendo la espiroqueta de la sífilis. Tienen poca acción contra la mayoría de los bacilos gramnegativos debido a que la membrana externa impide el paso de estos antibióticos a sus sitios de acción en la síntesis de la pared celular. La penicilina G es la menos tóxica y la menos costosa de todas las penicilinas. Su modificación como penicilina V confiere estabilidad frente al ácido, de modo que se puede administrar por vía oral.

La resistencia a las betalactamasas estafilocócicas o gramnegativas determina el espectro

A menudo tienen limitada penetración de la membrana externa

Las penicilinas resistentes a la penicilinasa (**meticilina, nafcilina, oxacilina**) tienen espectros limitados, pero son activas contra *S. aureus* productor de penicilinasa. Las penicilinas de amplio espectro deben su actividad ampliada a la capacidad para atravesar la membrana externa de algunas bacterias gramnegativas. Algunos de estos fármacos, como la ampicilina, tienen excelente actividad contra diversos patógenos gramnegativos, pero no contra *Pseudomonas aeruginosa*, un importante patógeno oportunista. Otras, como la **piperacilina** y la **ticarcilina**, tienen actividad contra *Pseudomonas* cuando se administran en dosis elevadas, pero son menos activas que la ampicilina contra otros organismos gramnegativos. Las penicilinas con un espectro gramnegativo son ligeramente menos activas que la penicilina G contra organismos grampositivos y se inactivan ante la penicilinasa estafilocócica.

Las penicilinas de amplio espectro penetran la membrana externa de algunas bacterias gramnegativas

Algunas penicilinas se inactivan ante la penicilinasa estafilocócica

Cefalosporinas. La estructura de las cefalosporinas confiere resistencia a la hidrólisis producida por la penicilinasa de los estafilococos y a las betalactamasas de grupos de bacilos gramnegativos, que varían según cada cefalosporina. Estas sustancias se clasifican por generación —primera, segunda, tercera o cuarta—. El término "generación" se relaciona con los avances históricos en la expansión de su espectro por medio de la modificación de las cadenas laterales. En general, una cefalosporina de una generación superior tiene un espectro más amplio: en algunos casos, mayor actividad cuantitativa (menor concentración inhibitoria mínima; CIM) contra bacterias gramnegativas. A medida que aumenta el espectro gramnegativo es típico que estos fármacos pierdan parte de su potencia (CIM más alta) contra las bacterias grampositivas.

Las cefalosporinas son resistentes a la penicilinasa

El cambio entre cefalosporinas de primera y tercera generaciones da un espectro gramnegativo más amplio

Las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones tienen menos actividad contra bacterias grampositivas

Las cefalosporinas de primera generación **cefazolina** y **cefalexina** tienen un espectro de actividad contra organismos grampositivos que se asemeja al de las penicilinas resistentes a la penicilinasa; además, son activas contra algunas de las Enterobacteriaceae (cuadro 23-1). Estas sustancias continúan teniendo valor terapéutico debido a su elevada actividad contra organismos grampositivos y porque quizá sea innecesario un espectro más amplio.

Las cefalosporinas de primera generación inhiben a las bacterias grampositivas y a unas cuantas Enterobacteriaceae

Las cefalosporinas de segunda generación **cefoxitina** y **cefaclor** son resistentes a las betalactamasas de algunos organismos gramnegativos que inactivan a los compuestos de primera generación. Su actividad ampliada contra especies de Enterobacteriaceae y contra anaerobios como el *Bacteroides fragilis* tiene importancia particular.

Las cefalosporinas de segunda generación también tienen actividad contra anaerobios

Las cefalosporinas de tercera generación, como **ceftriaxona**, **cefotaxima** y **ceftazidima**, tienen un espectro incluso más amplio; son activas contra organismos gramnegativos, a menudo con CIM que son 10 a 100 veces menores que los compuestos de primera generación. De estos tres fármacos, sólo la ceftazidima tiene una actividad consistente contra *P. aeruginosa*. La potencia, amplio espectro y baja toxicidad de las cefalosporinas de tercera generación las han vuelto los medicamentos preferidos en infecciones que ponen en peligro la vida y en las que los organismos causantes todavía no se han aislado. La selección depende de las circunstancias clínicas. Por ejemplo, la ceftriaxona o la cefotaxima se prefieren para meningitis infantil debido a que tienen la mayor actividad contra sus tres principales causas, *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Para un paciente febril con trasplante de médula ósea se preferiría ceftazidima debido a la posible participación de *P. aeruginosa*.

Las cefalosporinas de tercera generación tienen mayor potencia contra organismos gramnegativos

La ceftriaxona y la cefotaxima se prefieren en casos de meningitis

La ceftazidima se utiliza para *Pseudomonas*

Las cefalosporinas de cuarta generación tienen una mejor capacidad para cruzar la membrana externa de las bacterias gramnegativas, al igual que resistencia contra betalactamasas de muchas bacterias gramnegativas. Los compuestos como **cefepima** tienen actividad contra un espectro incluso más amplio de Enterobacteriaceae al igual que contra *P. aeruginosa.* Estas cefalosporinas conservan la elevada afinidad y actividad de los fármacos de tercera generación contra *Neisseria* y *H. influenzae.*

Las cefalosporinas de cuarta generación tienen mayor capacidad para penetrar la membrana externa

Carbapenémicos. Los carbapenémicos **imipenem** y **meropenem** tienen el espectro más amplio de todos los antibióticos betalactámicos. Este hecho parece deberse a la combinación de la fácil penetración en las células bacterianas gramnegativas y grampositivas y el alto nivel de resistencia a las betalactamasas. Ambas sustancias son activas contra estreptococos, más activas que las cefalosporinas contra estafilococos y muy activas contra cepas de gonococos y *H. influenzae* positivas y negativas para betalactamasa. Además, tienen tanta actividad como las cefalosporinas de tercera generación contra bacilos gramnegativos y son eficaces contra anaerobios obligados. El imipenem se hidroliza con rapidez por medio de una dehidropeptidasa 1 de los túbulos renales; en consecuencia, se administra junto con un inhibidor de esta enzima (cilastatina), que mejora en gran medida sus concentraciones en orina y otras características farmacocinéticas. El meropenem no se degrada a un nivel significativo debido a la dehidropeptidasa 1 y no requiere coadministración de cilastatina; en la práctica clínica ha reemplazado al imipenem.

Los carbapenémicos tienen un espectro más amplio

Monobactámicos. El **aztreonam**, el primer monobactámico aprobado en EUA, tiene un espectro limitado contra bacterias gramnegativas y aerobias y anaerobias facultativas, incluyendo Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa, Haemophilus* y *Neisseria.* Los monobactámicos tienen una afinidad deficiente por las PBP de organismos grampositivos y anaerobios y, por ende, poca actividad contra ellos, pero tienen una elevada resistencia a la hidrólisis causada por las betalactamasas de bacilos gramnegativos. Las sobreinfecciones anaeróbicas y las distorsiones principales de la flora intestinal son menos comunes con el tratamiento con aztreonam que con otros antimicrobianos betalactámicos de amplio espectro, presumiblemente debido a que no produce supresión general de los anaerobios intestinales.

La actividad es principalmente contra gramnegativos

Inhibidores de betalactamasas. Diversos betalactámicos con poca o ninguna actividad antimicrobiana pueden enlazarse en forma irreversible a las enzimas de betalactamasa y, en el proceso, las inactivan. Tres de estos compuestos, **ácido clavulánico**, **sulbactam** y **tazobactam**, se conocen como inhibidores suicidas, porque primero deben hidrolizarse en presencia de una betalactamasa antes de convertirse en desactivadores eficaces de la enzima. Son muy eficaces contra las penicilinasas de los estafilococos y las betalactamasas de amplio espectro; no obstante, su capacidad para inhibir las cefalosporinasas es significativamente menor. Las combinaciones de uno de estos inhibidores con una sustancia antimicrobiana betalactámica adecuada protegen al fármaco terapéutico de la destrucción causada por muchas betalactamasas y aumentan en forma significativa su espectro. En la actualidad, cuatro de tales combinaciones están disponibles en EUA: amoxicilina/clavulanato, ticarcilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam. Las bacterias que producen cefalosporinasas codificadas al nivel cromosómico no son susceptibles a estas combinaciones. Falta aún por establecer si estas combinaciones ofrecen ventajas terapéuticas o económicas en comparación con los antibióticos que tienen estabilidad frente a la betalactamasa.

Los inhibidores de betalactamasa son betalactámicos que fijan betalactamasas

Otros betalactámicos son mejores en presencia de inhibidores de betalactamasa

Uso clínico. Los antibióticos betalactámicos son, en general, los medicamentos a elegir para infecciones causadas por organismos susceptibles debido a su baja toxicidad y a su acción bactericida. También han resultado de gran valor para la profilaxis de muchas infecciones. Se les excreta por vía renal y alcanzan concentraciones urinarias muy elevadas. Las penicilinas llegan al LCR cuando las meninges están inflamadas y son eficaces para el tratamiento de la meningitis, pero las cefalosporinas de primera y segunda generaciones no lo son. En contraste, las cefalosporinas de tercera generación penetran mucho mejor y se han convertido en los fármacos preferidos para el tratamiento de meningitis no diagnosticada y meningitis causada por la mayoría de los organismos gramnegativos.

Su baja toxicidad favorece el uso de los betalactámicos

Antimicrobianos glucopéptidos

Los fármacos **vancomicina** y **teicoplanina** pertenecen a este grupo. Cada uno de estos antimicrobianos inhibe el ensamblaje de la molécula lineal de peptidoglucano al fijarse directamente con los aminoácidos terminales de las cadenas laterales de péptido. El efecto es el mismo que con los betalactámicos, la prevención del entrecruzamiento de peptidoglucanos. Ambos medicamentos son bactericidas, pero su actividad primordial sólo abarca a las bacterias grampositivas. Su uso principal ha sido contra infecciones grampositivas multirresistentes, incluyendo aquellas causadas por cepas de estafilococos que son resistentes a las penicilinas resistentes a penicilinasa y a las cefalosporinas. Ninguno de estos dos fármacos se absorbe oralmente, aunque ambos se han empleado por vía oral para el tratamiento de infecciones intestinales por *Clostridium difficile*. ::: colitis por *C. difficile*, págs. 403-404

Los antimicrobianos glucopéptidos se enlazan en forma directa con las cadenas laterales de aminoácidos

■ Inhibidores de la síntesis de proteínas (figura 23-3)

Aminoglucósidos

Todos los miembros del grupo de aminoglucósidos entre los medicamentos antibacterianos tienen un anillo aminociclitol con seis miembros que tiene aminoazúcares unidos a él. Cada uno de los fármacos difiere en términos de la estructura anular exacta, y el número y naturaleza de los residuos de aminoazúcar. Los aminoglucósidos tienen actividad contra una amplia variedad de bacterias, pero sólo contra organismos que pueden transportarlos dentro de la célula por medio de un mecanismo que implica fosforilación oxidativa. De este modo, tienen poca o ninguna actividad contra anaerobios estrictos u organismos facultativos que metabolizan sólo por medio de fermentación (p. ej., estreptococos). Parece muy

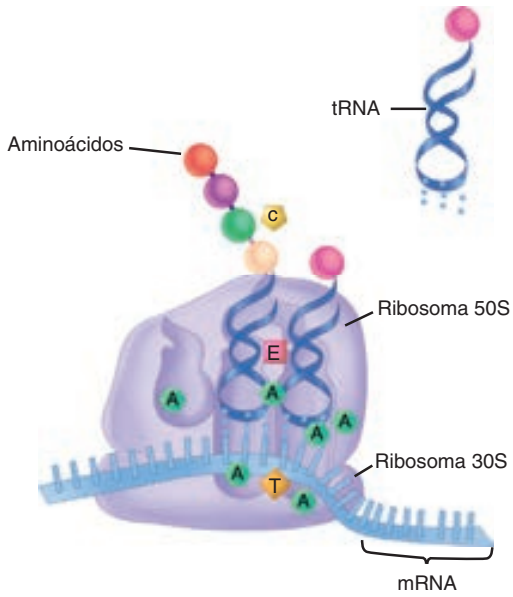


FIGURA 23-3. Acción de los antimicrobianos sobre la síntesis de proteínas. Los aminoglucósidos (A) se enlazan con múltiples sitios en los ribosomas 30S y 50S de una manera que impide que el tRNA forme complejos de iniciación. Las tetraciclinas (T) actúan de modo similar, al unirse sólo a los ribosomas 30S. El cloranfenicol (C) bloquea la formación del enlace peptídico entre los aminoácidos. La eritromicina (E) y los macrólidos bloquean la translocación del tRNA del lado aceptor al lado donador del ribosoma.

probable que la actividad de los aminoglucósidos contra organismos facultativos se reduzca en forma similar *in vivo* cuando el potencial de oxidorreducción es bajo.

Los aminoglucósidos deben ser transportados dentro de la célula por metabolismo oxidativo

No tienen actividad contra anaerobios

Una vez dentro de la célula bacteriana, los aminoglucósidos inhiben la síntesis proteica al unirse a los ribosomas bacterianos, ya sea en forma directa o utilizando otras proteínas. Este enlace desestabiliza los ribosomas, bloquea los complejos de iniciación y, en consecuencia, impide la elongación de las cadenas de polipéptido. Estos fármacos también pueden causar distorsión del sitio de unión del mRNA, errores de traducción de los codones y deficiencias en la producción de la secuencia correcta de aminoácidos en las proteínas. El primer aminoglucósido, la estreptomicina, se fija a la subunidad ribosómica 30S, pero los aminoglucósidos más nuevos y activos se unen con múltiples sitios en las subunidades 30S y 50S. Esto proporciona a los nuevos medicamentos un espectro más amplio y menos susceptibilidad a la resistencia debido a la mutación en el sitio de unión.

El enlace con el ribosoma altera los complejos de iniciación

Las sustancias más nuevas se enlazan con múltiples sitios

Los ribosomas eucarióticos son resistentes a los aminoglucósidos y los antimicrobianos no se transportan de manera activa dentro de las células eucariotas. Estas propiedades explican su toxicidad selectiva y también su falta de eficacia contra bacterias intracelulares como *Rickettsia* y *Chlamydia*.

No ingresan a las células humanas

La **gentamicina** y la **tobramicina** son los principales aminoglucósidos; tienen un espectro más amplio, que incluye a los estafilococos, Enterobacteriaceae y, de particular importancia, *P. aeruginosa*. En la actualidad, la **estreptomicina** y la **amikacina** se utilizan principalmente en combinación con otros fármacos antimicrobianos para el tratamiento de la tuberculosis y otras enfermedades micobacterianas. La **neomicina**, que es el aminoglucósido más tóxico, se emplea en preparaciones tópicas y como un preparado oral antes de ciertos tipos de cirugía intestinal, debido a su baja absorción.

Su espectro incluye a la bacteria *P. aeruginosa*

Todos los aminoglucósidos tienen diversos grados de toxicidad para las ramas vestibular y auditiva del octavo par craneal; este daño puede conducir a pérdida completa e irreversible de la audición y el equilibrio. Estas sustancias también pueden ser tóxicas para los riñones. A menudo es esencial la vigilancia de las concentraciones en sangre durante el tratamiento para garantizar dosis adecuadas, pero no tóxicas, en especial cuando el daño renal impide la excreción del fármaco. Por ejemplo, las concentraciones sanguíneas de gentamicina deberían ser inferiores a 10 µg/ml para prevenir nefrotoxicidad, pero muchas cepas de *P. aeruginosa* requieren de 2 a 4 µg/ml para inhibirlas.

La toxicidad renal y vestibular debe mantenerse bajo vigilancia

El valor clínico de los aminoglucósidos es una consecuencia de su rápido efecto bactericida, su amplio espectro, el lento desarrollo de resistencia a estos agentes que ahora se emplean en forma más amplia y su acción contra cepas de *Pseudomonas* que resisten muchos otros antimicrobianos. Causan menores alteraciones en la flora normal que la mayoría de los demás antibióticos de amplio espectro, probablemente debido a su falta de actividad contra la flora intestinal, que de manera predominante es anaeróbica, y porque sólo se utilizan por vía parenteral para las infecciones sistémicas. A menudo, los antibióticos betalactámicos actúan en forma sinérgica con los aminoglucósidos, lo cual es más probable que se deba a que su acción sobre la pared celular facilita la penetración de los aminoglucósidos dentro de la pared bacteriana. Este efecto es más pronunciado con organismos como estreptococos y enterococos, que carecen de las vías metabólicas requeridas para transportar aminoglucósidos a su interior.

Su amplio espectro y lento desarrollo de resistencia aumentan su uso

A menudo se les combina con antimicrobianos betalactámicos

Tetraciclinas

Las tetraciclinas están formadas por cuatro anillos fusionados de benceno. Las sustituciones de estos anillos proporcionan diferencias en las características farmacológicas de los principales miembros del grupo, **tetraciclina** y **doxiciclina**. Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas al enlazarse con la subunidad ribosómica 30S en un punto que bloquea la unión de amnoacil-tRNA con el brazo aceptor del complejo del mRNA ribosómico. A diferencia de los aminoglucósidos, su efecto es reversible; son bacteriostáticos en lugar de bactericidas. Un fármaco de este grupo que se desarrolló en forma más reciente es la **tigeciclina**, que puede ser una opción especialmente buena para el tratamiento de infecciones intraabdominales polimicrobianas y otras infecciones complicadas de tejidos profundos.

Las tetraciclinas bloquean la unión del tRNA

Su actividad es bacteriostática

Las tetraciclinas son medicamentos de amplio espectro con un rango de actividad que abarca la mayoría de las especies patógenas, incluyendo bacilos y cocos grampositivos y gramnegativos, así como aerobios y anaerobios. Tienen actividad contra organismos con deficiencias en la pared celular, como *Mycoplasma* y esferoplastos, y contra algunas bacterias intracelulares obligadas, incluyendo miembros de los géneros *Rickettsia* y *Chlamydia*. Las diferencias en espectro de actividad entre los miembros del grupo son relativamente menores. En general, la resistencia adquirida contra uno de ellos confiere resistencia a todos; no obstante, la tigeciclina parece superar los dos principales mecanismos de resistencia hacia las otras tetraciclinas y, en consecuencia, quizá se convierta en una alternativa incluso más útil.

El espectro amplio incluye algunas bacterias intracelulares

Las tetraciclinas se absorben por vía oral. En la práctica se dividen en fármacos que generan concentraciones sanguíneas durante sólo unas cuantas horas y otros con acción más prolongada (minociclina y doxiciclina) que se administran con menos frecuencia. Las tetraciclinas presentan quelación causada por cationes divalentes, lo cual reduce su absorción y actividad. Por ende, no deberían ingerirse con productos lácteos o con muchos preparados antiácidos. Las tetraciclinas se excretan en forma activa en la bilis y orina.

Se les absorbe por vía oral, pero algunos alimentos provocan su quelación

La tetraciclina tiene la afinidad más intensa por huesos y dientes en desarrollo, a los que esta y otras sustancias derivadas dan un color amarillento y dañan el esmalte, por lo cual se evitan en niños hasta los ocho años de edad. No obstante, éste no parece ser un problema importante con la doxiciclina. Las complicaciones comunes del tratamiento con tetraciclina son los problemas gastrointestinales debidos a la alteración de la flora normal, lo cual predispone a sobreinfección con organismos resistentes a la tetraciclina y candidiasis vaginal u oral (algodoncillo) debida a infección oportunista por la levadura *Candida albicans*.

Las manchas en los dientes y el daño al esmalte de la dentadura permanente limitan el uso de las tetraciclinas de vieja generación en niños

Cloranfenicol

Tiene una estructura anular simple de nitrobenceno que ahora puede fabricarse en forma masiva por síntesis química. Influye en la síntesis proteica al fijarse con la subunidad ribosómica 50S y bloquear la acción de la peptidil transferasa, lo cual impide la formación del enlace peptídico esencial para la extensión de la cadena de péptidos. Su acción es reversible en la mayoría de las especies susceptibles; por tal motivo es bacteriostática. Tiene poco efecto sobre los ribosomas eucarióticos, lo cual explica su toxicidad selectiva.

El cloranfenicol bloquea la peptidil transferasa

Como la tetraciclina, el antibiótico de amplio espectro denominado cloranfenicol tiene un rango extenso de actividad contra especies tanto aerobias como anaerobias. El cloranfenicol se absorbe con facilidad de las vías gastrointestinales superiores y se difunde con facilidad a la mayoría de los compartimientos del cuerpo, incluyendo LCR. También impregna con rapidez las células mamíferas y es activo contra los patógenos intracelulares obligados como *Rickettsia* y *Chlamydia*.

La difusión en los compartimientos corporales ocurre con facilidad

El principal inconveniente de este antimicrobiano poco costoso y de amplio espectro que cuenta con características farmacológicas casi idénticas es una toxicidad poco común, pero grave. Entre 1 de cada 50 000 y 1 de cada 200 000 pacientes tratados incluso con dosis bajas de cloranfenicol tienen una reacción idiosincrásica que produce anemia aplástica. El padecimiento es irreversible y antes del advenimiento del trasplante de médula ósea, era mortal en todos los casos. A dosis elevadas, el cloranfenicol también causa depresión reversible de la médula ósea y, en neonatos, disfunciones abdominal, circulatoria y respiratoria. La incapacidad del hígado inmaduro de los lactantes para conjugar y excretar el cloranfenicol agrava este último padecimiento.

La supresión de la médula y la anemia aplástica son toxicidades graves

Ahora, el uso de cloranfenicol está restringido al tratamiento de infecciones por *Rickettsia* o *Ehrlichia*, en las que no es posible emplear tetraciclinas debido a hipersensibilidad o embarazo. La penetración del cloranfenicol al sistema nervioso central (SNC) y también su actividad contra anaerobios continúan apoyando su uso en casos de absceso cerebral. En algunos países en desarrollo, el empleo del cloranfenicol está más generalizado debido a su bajo costo y eficacia probada en enfermedades como fiebre tifoidea y meningitis bacteriana.

Su uso está sumamente restringido

Macrólidos

Los macrólidos **eritromicina**, **azitromicina** y **claritromicina** difieren en la composición exacta de una estructura anular grande de 14 o 15 miembros. Afectan la síntesis de proteínas al nivel ribosómico al enlazar la subunidad 50S y bloquear la reacción de translocación. Su efecto es principalmente bacteriostático. Los macrólidos, que se concentran en los fagocitos y otras células, son eficaces contra algunos patógenos intracelulares.

Su enlace con el ribosoma bloquea la translocación

La eritromicina, que es el primero y aun el más común de los macrólidos, tiene un espectro de actividad que incluye a la mayoría de las bacterias patógenas grampositivas y algunos de los organismos gramnegativos. El grupo de gramnegativos incluye *Neisseria, Bordetella, Campylobacter* y *Legionella*, pero no las Enterobacteriaceae. La eritromicina y fármacos relacionados también son eficaces contra *Chlamydia* y *Mycoplasma*.

La eritromicina tiene actividad contra grampositivos y contra *Legionella*

Las bacterias que han desarrollado resistencia a la eritromicina también son resistentes en general a los macrólidos azitromicina y claritromicina que son más nuevos. Estos fármacos más recientes tienen el mismo espectro que la eritromicina, con algunas adiciones importantes. La azitromicina tiene una actividad mayor en términos cuantitativos (menor CIM) contra la mayoría de las mismas bacterias gramnegativas. La claritromicina es el más activo de los tres medicamentos contra los patógenos tanto grampositivos como gramnegativos. La claritromicina también tiene actividad contra micobacterias. Además, tanto la azitromicina como la claritromicina tienen eficacia demostrada contra *Borrelia burgdorferi*, agente causal de la enfermedad de Lyme y contra el parásito protozoario *Toxoplasma gondii*, que causa toxoplasmosis.

La azitromicina y la claritromicina tienen mayor espectro contra organismos gramnegativos

Clindamicina

La clindamicina no está relacionada en términos químicos con los macrólidos, pero tiene un mecanismo de acción y un espectro similares. Tiene mayor actividad que los macrólidos contra anaerobios gramnegativos, incluyendo el importante grupo *Bacteroides fragilis*. Aunque en muchas situaciones la clindamicina es un sustitutivo perfectamente adecuado para un macrólido, su uso principal es en casos en los que un anaerobio está o puede estar implicado. Además, existe evidencia experimental de que la clindamicina puede mitigar la producción de toxinas de cepas sumamente virulentas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Por esta razón, muchos clínicos la añaden a un agente bactericida, como meticilina o vancomicina, para el tratamiento de infecciones graves de tejidos profundos causadas por este tipo de organismos.

El espectro es similar al de los macrólidos, pero también contra anaerobios

Puede mitigar la producción de toxinas

Oxazolidinonas

La **linezolida** es el antibiótico de más amplio uso dentro de una nueva clase de fármacos que actúan enlazándose al ribosoma bacteriano 50S. Se desconoce el mecanismo exacto, pero no implica elongación de péptidos o terminación de la traducción. Las oxazolidinonas son clínicamente útiles en neumonía y otras infecciones de tejidos blandos, en particular aquellas causadas por cepas resistentes de estafilococos, neumococos y enterococos.

Tienen actividad contra bacterias grampositivas resistentes a otras sustancias

Estreptograminas

La quinupristina y la dalfopristina se emplean en una combinación fija conocida como **quinupristina-dalfopristina** en proporción sinérgica. Inhiben la síntesis proteica al fijarse en diferentes sitios del ribosoma bacteriano 50S; la quinupristina inhibe la elongación de la cadena de péptidos y la dalfopristina interfiere con la peptidil transferasa. Su uso clínico hasta la fecha ha estado limitado para el tratamiento de enterococos resistentes a la vancomicina.

Son útiles contra enterococos resistentes a la vancomicina

Inhibidores de la síntesis de ácido nucleico (figura 23-4)

Quinolonas

Las quinolonas tienen un núcleo de dos anillos fusionados de seis miembros que, cuando se sustituyen con flúor, se convierten en fluoroquinolonas, que son ahora las quinolonas dominantes para el tratamiento de las infecciones bacterianas. Entre las fluoroquinolonas **ciprofloxacino, norfloxacino** y **ofloxacino**, la adición de un anillo de piperazina y su metilación alteran la actividad y propiedades farmacológicas del compuesto individual. El principal objetivo de todas las quinolonas es la topoisomerasa (girasa) de DNA, la enzima responsable del corte, superenrollamiento y sellado del DNA bacteriano durante la replicación. Las topoisomerasas bacterianas tienen cuatro subunidades y cada quinolona específica inhibe una o más de ellas. La actividad ampliada y menor frecuencia de resistencias observadas con las fluoroquinolonas más nuevas se atribuyen a su enlace en múltiples sitios de la enzima. Esto reduce en gran medida la probabilidad de que una sola mutación pueda conducir a resistencia, que era un problema con la primera quinolona, el ácido nalidíxico, un agente que se enlaza en un solo sitio.

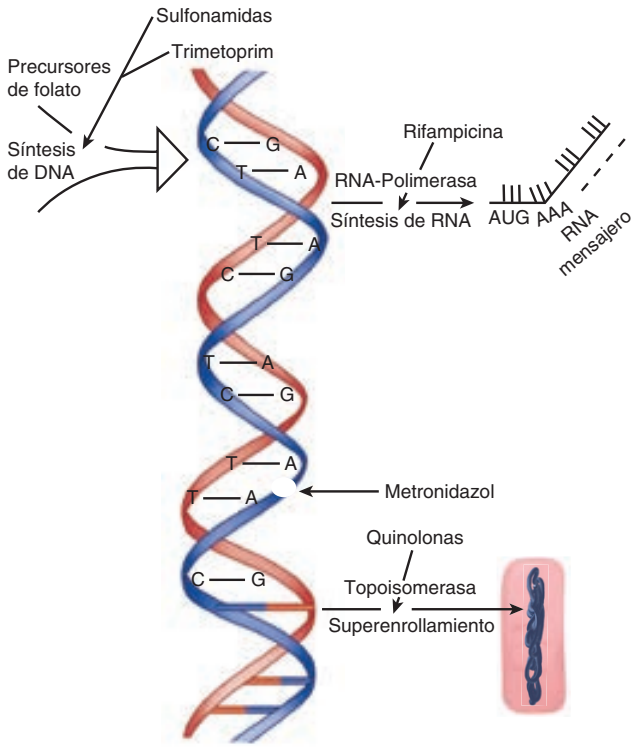


FIGURA 23-4. Antimicrobianos que actúan sobre los ácidos nucleicos. Las sulfonamidas bloquean los precursores de folato en la síntesis de DNA, el metronidazol causa rupturas en el DNA mismo, la rifampicina inhibe la síntesis de RNA a partir del DNA al inhibir la RNA-polimerasa, y las quinolonas inhiben la topoisomerasa de DNA y, por ende, impiden el superenrollamiento requerido para que el DNA "ajuste" dentro de la célula bacteriana.

Los derivados fluorados son los que dominan en la actualidad

La inhibición de la topoisomerasa bloquea el superenrollamiento

Las fluoroquinolonas son muy activas y bactericidas contra un amplio rango de aerobios y anaerobios facultativos. Sin embargo, los estreptococos y *Mycoplasma* tienen una susceptibilidad apenas marginal y los anaerobios son resistentes en términos generales. El ofloxacino tiene actividad importante contra *Chlamydia*, en tanto que el ciprofloxacino es de particular utilidad contra *P. aeruginosa*. Las fluoroquinolonas tienen diversas propiedades farmacológicas favorables además de su amplio espectro; entre ellas se cuentan su administración oral, bajo enlace proteico, buena distribución a todos los compartimientos corporales, penetración de los fagocitos y vida media sérica prolongada que permite dosis cada 12 o 24 horas. El norfloxacino y el ciprofloxacino se excretan por las vías hepática y renal, lo cual produce concentraciones altas del fármaco en bilis y orina. El ofloxacino se excreta de manera principal por vía renal.

Las fluoroquinolonas tienen un espectro amplio, incluyendo *Pseudomonas*

Se distribuyen de manera adecuada luego de la administración oral

Inhibidores de folato

Las sustancias que interfieren con la síntesis de ácido fólico en las bacterias tienen toxicidad selectiva debido a que las células mamíferas no son capaces de lograr esta proeza y emplean folato preformado que proviene de fuentes dietéticas. El ácido fólico se deriva del ácido *para*-aminobenzoico (PABA), del glutamato y de una unidad de pteridina. En su forma reducida es una coenzima esencial para el transporte de compuestos de un carbono en la síntesis de purinas, timidina y algunos aminoácidos y, por ende, de los ácidos nucleicos y proteínas en forma indirecta. Los principales inhibidores de la vía del folato son las sulfonamidas, trimetoprim, ácido *para*-aminosalicílico y sulfonas.

Las bacterias deben sintetizar el folato que los humanos adquieren en su dieta

Sulfonamidas. Las sulfonamidas son análogos estructurales de PABA y compiten con éste por la enzima (dihidropteroato sintetasa), que combina PABA y pteridina en la etapa inicial de síntesis del folato. Este bloqueo tiene múltiples efectos sobre las células bacterianas; el más importante de ellos es la alteración de la síntesis del ácido nucleico. El efecto es bacteriostático y la adición de PABA a un medio que contiene sulfonamida neutraliza el efecto inhibidor y permite que se reanude el desarrollo.

La competencia con PABA altera los ácidos nucleicos

Cuando se introdujeron en el decenio de 1940-1949, las sulfonamidas tenían un espectro muy amplio (estafilococos, estreptococos, muchas bacterias gramnegativas), pero con rapidez se desarrollaron resistencias y esto ha restringido su uso en infecciones sistémicas. Ahora se emplean de manera principal en infecciones de las vías urinarias que no presentan complicación y que son producidas por miembros de la familia Enterobacteriaceae, en particular *Escherichia coli*. Las sulfonamidas son convenientes para este propósito porque son de bajo costo, se absorben bien por vía oral y se excretan en altos niveles en la orina.

Su principal uso es en infecciones de las vías urinarias

Trimetoprim-sulfametoxazol. El trimetoprim actúa sobre la vía sintética del folato, pero en un punto posterior a donde actúan las sulfonamidas. Inhibe de modo competitivo la actividad de la dihidrofolato reductasa bacteriana, que cataliza la conversión del folato a su forma como coenzima activa reducida. En combinación con sulfametoxazol, una sulfonamida, trimetoprim conduce a un bloqueo en dos etapas de la vía del folato, lo cual a menudo produce efectos bacteriostáticos o bactericidas sinérgicos. Esta calidad se aprovecha en preparados terapéuticos que combinan ambas sustancias en una proporción fija diseñada para obtener la sinergia óptima.

En combinación sinérgica con sulfonamidas se produce inhibición de la dihidrofolato reductasa

La combinación trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) tiene un espectro mucho más amplio y estable que cualquiera de sus componentes por sí solos; esto incluye a la mayoría de los patógenos comunes, ya sean grampositivos o gramnegativos, cocos o bacilos. Los anaerobios y *P. aeruginosa* son excepciones. También tienen actividad contra algunos agentes poco comunes como *Nocardia*. TMP-SMX se emplea de manera general y eficaz en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias, otitis media, sinusitis, prostatitis y diarrea infecciosa, y es el fármaco a elegir para neumonía causada por *Pneumocystis carinii*, un hongo.

Activa contra bacterias comunes y algunos hongos

Metronidazol

El metronidazol es un nitroimidazol, una familia de compuestos con actividad contra bacterias, hongos y parásitos. La acción antibacteriana demanda la reducción del grupo nitro en condiciones anaeróbicas, lo cual explica la limitación de su actividad a bacterias que prefieren condiciones de desarrollo anaeróbicas o, cuando menos, microaerófilas. Los productos de su reducción actúan sobre la célula en múltiples puntos; el más letal de estos efectos es la inducción de rupturas en las hebras de DNA.

El metronidazol tiene actividad contra una amplia variedad de anaerobios, incluyendo *B. fragilis*. En el ámbito clínico es útil para cualquier infección en la que puedan estar implicados anaerobios. Debido a que estas infecciones suelen ser polimicrobianas, en general se añade un segundo antibiótico (p. ej., betalactámico) para abarcar bacterias aerobias y facultativas.

Su acción requiere condiciones anaeróbicas

Rifampicina

La rifampicina se enlaza con la subunidad β de la RNA-polimerasa dependiente de DNA, lo cual previene el inicio de la síntesis de RNA. Esta sustancia tiene actividad contra la mayoría de las bacterias grampositivas y organismos gramnegativos selectos, incluyendo *Neisseria* y *Haemophilus*, pero no los miembros de las Enterobacteriaceae. La propiedad más útil en sentido clínico de la rifampicina es su actividad antimicobacteriana, que incluye a *Mycobacterium tuberculosis* y las otras especies que infectan más comúnmente a los seres humanos. Debido a que es fácil que ocurra la resistencia por mutación de la polimerasa, la rifampicina se combina con otros fármacos para el tratamiento de infecciones activas. Se emplea sola como quimioprofilaxis de *N. meningitidis* y *H. influenzae* en las personas que tienen contacto estrecho con pacientes infectados.

El bloqueo de la síntesis de RNA ocurre por enlace a la polimerasa

Antimicrobianos que actúan sobre las membranas externa y citoplásmica

Los medicamentos antimicrobianos polipéptidos **polimixina B** y **colistina** tienen un efecto catiónico similar al del detergente. Se enlazan con las membranas celulares de bacterias gramnegativas susceptibles y alteran su permeabilidad, lo cual produce la pérdida de componentes citoplásmicos esenciales y muerte de la bacteria. Estas sustancias reaccionan a menor grado con las membranas celulares del hospedador, causando nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Su espectro es esencialmente gramnegativo; actúan contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. Aunque en el pasado estos antimicrobianos se utilizaron para tratamientos sistémicos, ahora su empleo se limita a aplicaciones tópicas. Tienen la ventaja de que rara vez se desarrollan resistencias a ellos.

Ocurre enlace con la membrana citoplásmica

Otros fármacos

Otros varios antimicrobianos se utilizan casi en forma exclusiva para un solo agente infeccioso o para tipos de infecciones como la tuberculosis, infecciones de vías urinarias e infecciones anaeróbicas. Estos medicamentos se analizarán dentro del tema apropiado en el capítulo pertinente. Dar una cobertura amplia de todos los fármacos disponibles va más allá del alcance y propósito de este libro.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

El éxito continuo del tratamiento antimicrobiano depende de mantenerse un paso adelante con respecto a la capacidad de los microorganismos para desarrollar resistencia a las sustancias antimicrobianas. En ocasiones, la resistencia pareciera ocurrir a una tasa igual a la del desarrollo de nuevos antibióticos. Los mecanismos de resistencia y los modos en que se emplean las pruebas de laboratorio para guiar a los clínicos a través de las incertidumbres que plantean los tratamientos actuales son el tema de esta sección.

SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA

La decisión sobre si cualquier bacteria se debe considerar susceptible o resistente a cualquier antimicrobiano implica una evaluación integrada de actividad *in vitro*, características farmacológicas y evaluación clínica. Cualquier sustancia aprobada para uso clínico ha demostrado *in vitro* su potencial para inhibir el crecimiento de algún grupo blanco de bacterias a concentraciones que pueden lograrse con riesgos de toxicidad aceptables. Es decir, se puede superar de manera cómoda la CIM con dosis que toleran los pacientes. El uso de los antimicrobianos en modelos animales y luego en infecciones humanas también debe tener una respuesta terapéutica demostrada. Debido a que la influencia de los antimicrobianos en la historia natural de diferentes categorías de infecciones (p. ej., neumonía, meningitis, diarrea) varía, las pruebas clínicas amplias deben incluir tanto diversas especies bacterianas como múltiples sitios de infección (p. ej., pulmón, hueso, LCR). Los estudios clínicos son importantes para determinar que aquello que *debería* funcionar *sí* funciona en realidad y, en ese caso, definir los parámetros de éxito y fracaso.

Las CIM deben estar por debajo de los niveles sanguíneos que se pueden alcanzar

La experiencia clínica debe validar los datos obtenidos *in vitro*

Una vez que se establecen estos factores, la selección rutinaria del tratamiento puede basarse en las características conocidas o esperadas de los organismos y las propiedades farmacológicas de las sustancias antimicrobianas. En cuanto a los organismos, el uso del término **susceptible** (sensible) implica que la CIM está a un nivel que se puede obtener en sangre o en otro líquido corporal (p. ej., orina) utilizando las dosis generalmente recomendadas. **Resistente**, el contrario de susceptible, sugiere que la CIM no se supera con los niveles obtenibles en forma normal. Como en todos los sistemas biológicos, la CIM de algunos organismos se encuentra entre los niveles susceptible y resistente. Las cepas limítrofes se denominan **intermedias**, **moderadamente sensibles** o **moderadamente resistentes**, en función de los valores exactos y reglas comúnmente aceptadas de los sistemas de informe. Es posible que el antimicrobiano en cuestión se siga utilizando para tratar estos organismos, pero a mayores dosis. Por ejemplo, los antibióticos no tóxicos, como las penicilinas y cefalosporinas, se pueden administrar en dosis masivas y quizá inhiban algunos patógenos que por lo común se considerarían resistentes *in vitro*. Lo que es más, en infecciones urinarias, es muy posible que las concentraciones en orina de algunos fármacos antimicrobianos sean altas y que eliminen organismos que parecían resistentes *in vitro*.

Las bacterias susceptibles se inhiben a niveles no tóxicos obtenibles; esto no ocurre con las cepas resistentes

Los aislados limítrofes se denominan intermedios

Las características farmacológicas importantes de las sustancias antimicrobianas incluyen la dosis, al igual que la vía y frecuencia de administración. Otros aspectos incluyen si los agentes se absorben de las vías gastrointestinales superiores, si se excretan y concentran en forma activa en la orina, si atraviesan las células, si se metabolizan y con cuánta rapidez lo hacen, y la duración de las concentraciones antimicrobianas eficaces en sangre y tejidos. La mayoría de los fármacos se enlazan hasta cierto grado con la albúmina sérica, y la forma que se fija con la proteína usualmente no está disponible para actuar contra los microbios. La proporción de antibiótico libre con respecto a la forma enlazada con proteínas se puede expresar como una constante de equilibrio, que varía para los diferentes antibióticos. En general, los grados elevados de enlace conducen a niveles séricos más prolongados, pero menores, de un antimicrobiano activo después de una sola dosis.

Las propiedades farmacológicas como absorción, distribución y metabolismo afectan la utilidad de los antimicrobianos

CONTROL DE LABORATORIO DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Un aspecto único de las pruebas de laboratorio en microbiología es que es posible examinar la susceptibilidad del aislado de un paciente particular contra una batería de sustancias antimicrobianas potenciales. Estas pruebas se crean alrededor del tema común de colocar al organismo en presencia de diversas concentraciones del antimicrobiano a fin de determinar la CIM. Los métodos empleados se estandarizan, incluyendo la medida del inóculo bacteriano y las condiciones de cultivo (p. ej., medio, incubación, tiempo).

Las bacterias se someten a prueba contra un rango de concentraciones de los antimicrobianos

Al seleccionar el tratamiento, los resultados de las pruebas de laboratorio no se pueden considerar por sí solos, sino que deben examinarse en conjunto con información sobre la farmacología clínica de la sustancia, la causa de la enfermedad, el sitio de infección y la patología de la lesión. Por ejemplo, en casos de meningitis, el medicamento debe llegar al espacio subaracnoideo y al LCR. De manera similar, es posible que el tratamiento no sea eficaz para una infección que ha producido la formación de un absceso, a menos que este absceso se drene por medios quirúrgicos. La experiencia clínica previa también es esencial. Por ejemplo, en la fiebre tifoidea, el ciprofloxacino es eficaz y los aminoglucósidos no lo son, aunque en las pruebas *in vitro* el bacilo tifoideo pueda ser igualmente susceptible a ambos fármacos. Esto se debe a la incapacidad de los aminoglucósidos para alcanzar concentraciones adecuadas dentro de los macrófagos donde se multiplica *Salmonella typhi*.

La selección considera la susceptibilidad, farmacología y experiencia clínica

La penetración dentro de las células puede ser importante

Pruebas de dilución

Las pruebas de dilución determinan en forma directa la CIM utilizando diluciones en serie de la sustancia antimicrobiana en caldo que abarcan un rango clínicamente significativo de concentraciones. Las diluciones se preparan en tubos o pozos para microdilución y, por convención, se duplican utilizando una base de 1 µg/mL (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y así sucesivamente). El inóculo bacteriano del aislado del paciente se ajusta a un estándar (10^5 a 10^6 bacterias/mL)

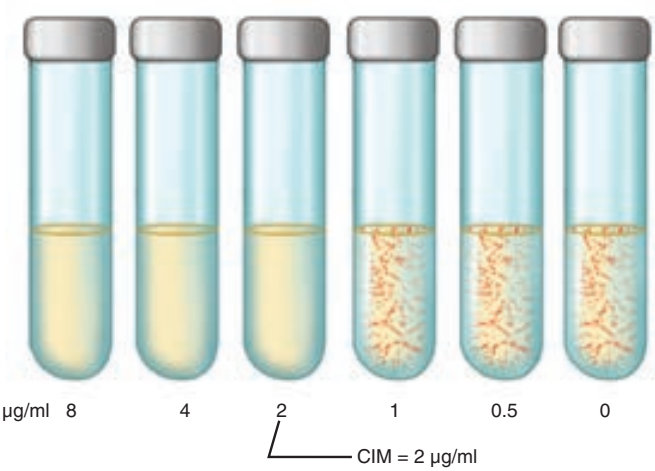


FIGURA 23-5. Prueba de susceptibilidad mediante dilución en caldo. Los tubos con líneas punteadas representan turbidez producida por crecimiento bacteriano. La CIM es 2.0 µg/ml.

y se añade al caldo. Después de incubar durante el curso de una noche (o por un tiempo definido de otra manera) se examina la turbiedad de los tubos producida por el cultivo bacteriano. El primer tubo en el que no existe crecimiento visible (claro) es la CIM para ese organismo (**figura 23-5**).

El criterio de valoración de la CIM es la concentración más baja que inhibe el crecimiento

Pruebas de difusión

En las pruebas de difusión, el inóculo se siembra en la superficie de una placa de agar-agar y se aplican discos de papel filtro que contienen diversas cantidades de antimicrobiano. Mientras se incuban las placas, el antimicrobiano se difunde en el medio para producir un gradiente circular alrededor del disco. Después de incubar durante la noche, el tamaño de la zona de inhibición del crecimiento alrededor del disco (**figura 23-6A**) puede utilizarse como medida indirecta de la CIM del organismo. También está influida por la tasa de desarrollo del organismo, capacidad de difusión del antimicrobiano y algunos factores técnicos. Un procedimiento estandarizado de difusión considera estos factores e incluye recomendaciones para interpretación. Los diámetros de las zonas de inhibición obtenidas con los diversos antibióticos se convierten en categorías "susceptible", "moderadamente susceptible" y "resistente" con referencia a una tabla. Este método es conveniente y flexible para bacterias aerobias y facultativas de rápido crecimiento como las Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* y estafilococos. Otro procedimiento de difusión emplea tiras de gradiente para producir zonas elípticas que se pueden correlacionar en forma directa con la CIM. Este método, la prueba E (**figura 23-6B**), también se puede aplicar a bacterias anaerobias fastidiosas, de lento crecimiento.

El antimicrobiano en discos produce un gradiente circular de concentración

La zona de inhibición es una medida de la CIM

Pruebas automatizadas

En la actualidad existen instrumentos que llevan a cabo variantes rápidas y automáticas de la prueba de dilución en caldo. En estos sistemas, las bacterias se incuban con la sustancia antimicrobiana en módulos especializados que se leen de manera automática cada 15 a 30 minutos. Las múltiples lecturas y el aumento en la sensibilidad para la determinación de criterios de valoración por medio de análisis turbidimétrico o fluorométrico posibilitan la generación de CIM en un lapso de cuatro horas. En los laboratorios con un volumen suficiente, estos métodos no son más costosos que los métodos manuales y los resultados rápidos tienen el potencial añadido de influir en el resultado clínico, en particular cuando se combinan con sistemas computarizados de información dentro de los hospitales.

Los métodos automatizados analizan las pruebas de dilución en unas cuantas horas

Pruebas moleculares

Las técnicas moleculares de hibridación, secuenciación y amplificación del ácido nucleico se han aplicado a la detección y estudio de la resistencia. La estrategia básica consiste en detectar el gen de la resistencia en lugar de medir su expresión fenotípica. Estos métodos ofrecen la posibilidad de automatización y de resultados rápidos, pero como ocurre con la mayoría de las técnicas moleculares,

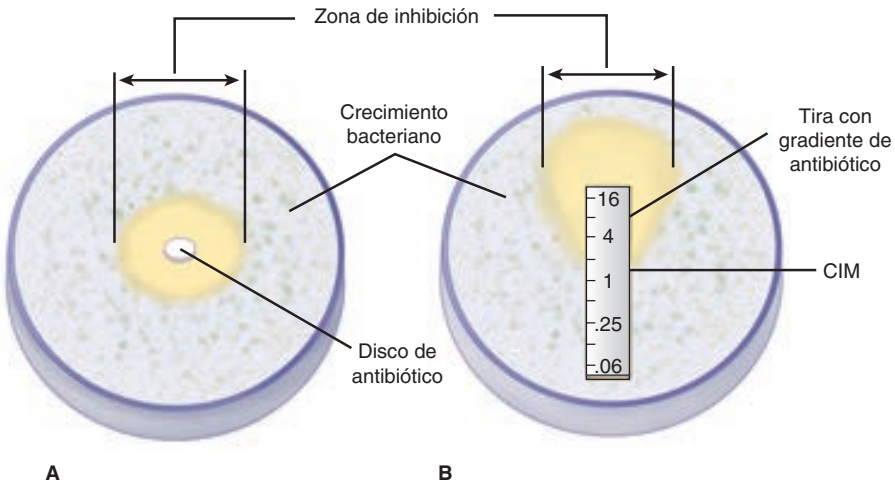


FIGURA 23-6. Pruebas de difusión. **A.** Difusión por disco. El diámetro de la zona de inhibición del cultivo alrededor de un disco con un contenido antibacteriano fijo es inversamente proporcional a la concentración inhibitoria mínima (CIM) para ese antimicrobiano; es decir, mientras más amplia la zona, menor la CIM. **B.** Prueba E. Una tira que contiene un gradiente del antimicrobiano crea una zona de inhibición elíptica. Las condiciones están ajustadas de manera empírica de modo que el criterio de valoración de la CIM es donde el crecimiento se cruza con la tira.

todavía no resultan prácticas para un uso rutinario. Asimismo, su aplicación tendrá que tomar en cuenta que las pruebas estarán limitadas a los genes conocidos y que la expresión fenotípica es el resultado más importante. ::: métodos de amplificación del ácido nucleico, pág. 66
Los métodos moleculares detectan genes de resistencia

Pruebas de capacidad bactericida

Los métodos anteriores no distinguen entre actividad inhibitoria y bactericida. A fin de lograrlo, se requiere de subcultivos cuantitativos de los tubos con contenido claro en la prueba de dilución en caldo y de la comparación del número de bacterias viables al inicio y al final de la prueba. La menor cantidad requerida para eliminar un porción predeterminada del inóculo (en general, 99.9%) se denomina **concentración bactericida mínima** (**CBM**). La prueba bactericida directa es importante en la caracterización inicial y valoración clínica de los fármacos antimicrobianos, pero rara vez se necesita en casos individuales. La mayoría de los antibióticos utilizados para las infecciones agudas y peligrosas para la vida (p. ej., betalactámicos, aminoglucósidos) actúan utilizando mecanismos bactericidas.
La cuantificación del efecto bactericida determina la CBM

Pruebas de capacidad antimicrobiana

Para los antimicrobianos que tienen una toxicidad cercana al rango terapéutico, a veces es necesaria la vigilancia de la concentración sérica o en otro líquido corporal adecuado. También es posible que se requiera monitoreo del tratamiento cuando el manejo farmacológico de la sustancia en determinados pacientes sea impredecible, como en la insuficiencia renal. Para este propósito se han desarrollado diversos procedimientos biológicos, de inmunoensayo y químicos.
La vigilancia farmacológica es necesaria en algunas situaciones

RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIMICROBIANOS

La naturaleza aparentemente perfecta de las sustancias antimicrobianas, que originalmente se aclamaron como "medicamentos maravilla", se ha ido desgastando por la aparición de cepas resistentes a su acción. Es posible que la resistencia sea inherente al organismo o que aparezca en especies antes susceptibles debido a mutación o adquisición de nuevos genes. Los mecanismos por los cuales las bacterias desarrollan resistencia y cómo se propaga dicha resistencia son de gran interés para continuar utilizando los fármacos actuales y para desarrollar estrategias en la creación de nuevos antimicrobianos. Las secciones posteriores analizan los mecanismos biológicos de la resistencia, cómo se controla ésta al nivel genético y la manera en que las cepas resistentes sobreviven y se propagan en nuestra sociedad. La relación entre estas características y los grupos antimicrobianos se resume en el **cuadro 23-2** y el tema se discute adicionalmente en los capítulos acerca de bacterias específicas (consulte los capítulos 24 a 40).
La resistencia ha desgastado la eficacia de muchos fármacos

La resistencia antimicrobiana tiene valor para la supervivencia del organismo y su expresión en el entorno médico requiere que se conserve la virulencia a pesar del cambio que media la resistencia. No existe vínculo directo entre resistencia y virulencia. Las bacterias resistentes tienen mayores oportunidades de causar enfermedades, pero la enfermedad en sí es la misma que la que produce la bacteria no resistente.
Resistencia y virulencia son propiedades distintas

Mecanismos de la resistencia

Los principales mecanismos de la resistencia bacteriana (**figura 23-7**) son: (1) exclusión del antimicrobiano de la célula bacteriana como resultado de impermeabilidad o salida activa, (2) alteraciones de un blanco antimicrobiano que lo vuelven no susceptible y (3) inactivación del fármaco antimicrobiano por una enzima producida por el microorganismo.

Exclusión (figura 23-8)

Un antimicrobiano eficaz debe ingresar en la célula bacteriana y lograr concentraciones suficientes para actuar sobre su blanco. La pared celular, en particular la membrana externa, de las bacterias gramnegativas representa una formidable barrera para el acceso al interior de la célula. La incapacidad para cruzar la membrana externa es la principal razón por la que la mayoría de los betalactámicos son menos activos contra las bacterias gramnegativas que contra las grampositivas. Los canales de proteína porina de la membrana externa pueden admitir la penetración dependiendo del tamaño, carga, grado de hidrofobia o configuración molecular general de la molécula; ésta es una de las razones principales para la resistencia inherente a las sustancias antimicrobianas, pero estas características de transporte pueden cambiar incluso en especies típicamente susceptibles debido a mutaciones en las porinas. Por ejemplo, es común que las cepas de *P. aeruginosa* desarrollen resistencia al imipenem debido a pérdida de la proteína de la membrana externa que es más importante en su penetración.
La pared celular y la membrana externa son barreras para los antimicrobianos
Las proteínas porinas de la membrana externa restringen el acceso al interior

Algunos antimicrobianos deben ser transportados en forma activa dentro de la célula. Por ejemplo, las bacterias que carecen de las vías metabólicas que se requieren para el transporte de aminoglucósidos a través de la membrana citoplásmica (estreptococos, enterococos, anaerobios) son, en consecuencia, resistentes. Por el contrario, otros antimicrobianos se *sacan* de manera activa de la célula. Diversas especies de bacterias tienen mecanismos de salida dependientes de energía que literalmente extraen con una bomba las sustancias antimicrobianas que han ingresado a la célula. Los sistemas transportadores de membrana que impulsan estas bombas de salida a menudo incluyen antimicrobianos de diversas clases.
Algunos requieren transporte activo
Las bombas de salida sacan a los antimicrobianos del interior de la célula

Blanco alterado (figura 23-9)

Una vez dentro de la célula, los antimicrobianos actúan al unirse e inactivar su blanco, que en forma característica es una enzima o sitio ribosómico esencial. Si el blanco se altera de un modo que reduce su afinidad por el antimicrobiano, el efecto inhibidor disminuye de manera proporcional. La sustitución de un solo aminoáci-

CUADRO 23-2 Características de la resistencia bacteriana a los fármacos antibacterianos

	MECANISMO[a]			
ANTIMICROBIANO	**BARRERA AL INGRESO (BI)**	**BLANCO ALTERADO (BA)**	**DESACTIVACIÓN ENZIMÁTICA (DI)**	**SURGIMIENTO DE RESISTENCIA[b] (ORGANISMO/ANTIMICROBIANO/MECANISMO)**
Betalactámicos	Penetración variable por la membrana externa[c]	PBP mutantes y nuevas	Betalactamasas	*Staphylococcus aureus*/penicilina/DI *S. aureus*/meticilina/BA *Streptococcus pneumoniae*/penicilina/BA *Haemophilus influenzae*/ampicilina/BA, DI *Neisseria gonorrhoeae*/penicilina/BA, DI *Pseudomonas aeruginosa*/ceftazidima/BI *Klebsiella, Enterobacter*/cefalosporinas de tercera generación/DI
Glucopéptidos	—	Sustitución de aminoácidos	—	*Enterococcus*/vancomicina/BA *S. aureus*/vancomicina (poco común)
Aminoglucósidos	Requiere transporte oxidativo	Mutaciones en el sitio de enlace ribosómico	Adenilasas, acetilasas, fosforilasas	*Klebsiella, Enterobacter*/gentamicina/DE *P. aeruginosa*/gentamicina/BI
Macrólidos, clindamicina	Penetración mínima por la membrana externa,[c] bomba de salida	Metilación del rRNA	Fosfotransferasa, esterasa	*Bacteroides fragilis*/clindamicina/BA *S. aureus*/eritromicina/BA
Cloranfenicol	—	—	Acetiltransferasa	*Salmonella*/cloranfenicol/DI
Tetraciclinas	Bomba de salida	Nueva proteína protege el sitio ribosómico	—	
Fluoroquinolonas	Bomba de salida, mutación en la permeabilidad	Mutación en la topoisomerasa	—	*Escherichia coli*/ciprofloxacino/BA *P. aeruginosa*/ciprofloxacino/BA
Rifampicina	—	Mutación en RNA-polimerasa	—	*Mycobacterium tuberculosis*[d]/rifampicina/BA *Neisseria meningitidis*/rifampicina/BA
Inhibidores de folato	—	Nueva dihidropteroato sintetasa, alteración en dihidrofolato reductasa	—	Enterobacteriaceae/sulfonamidas/BA

PBP, proteínas fijadoras de penicilina.
[a] Sólo se listan los mecanismos primarios de resistencia.
[b] Una lista sumamente selectiva de surgimiento de resistencias que ha alterado o amenaza un uso clínico principal del fármaco.
[c] Membrana externa de las bacterias gramnegativas.
[d] Consulte también el capítulo 27.

do en cierta ubicación en una proteína puede alterar su enlace con el antimicrobiano sin afectar su función en la célula bacteriana.

La afinidad de enlace con enzimas y ribosomas puede cambiar

Si una alteración en un solo sitio en un blanco elimina la susceptibilidad, la mutación a la resistencia puede ocurrir en un solo paso, incluso durante el tratamiento. Esto ha ocurrido con el primer aminoglucósido (estreptomicina), que se enlaza con un solo sitio ribosómico y con la primera quinolona (ácido nalidíxico), que se fija sólo a una de las cuatro subunidades posibles de topoisomerasa. Los fármacos más recientes en cada clase se enlazan con múltiples sitios en su blanco, haciendo que la mutación a una resistencia sea mucho menos probable en términos estadísticos.

Los múltiples sitios de enlace reducen las probabilidades de resistencia

Uno de los ejemplos más importantes de alteración en el blanco implica a la familia de los betalactámicos y a las transpeptidasas del peptidoglucano, que son proteínas fijadoras de penicilina (PBP) sobre las que actúan esos fármacos. En especies grampositivas y gramnegativas ampliamente diversas, los cambios en una o más de estas proteínas se han correlacionado con un descenso en la susceptibilidad a múltiples betalactámicos. Estas alteraciones se detectaron en forma inicial como cambios en la migración electroforética de una o más PBP utilizando penicilina radioetiquetada (de aquí el origen del término PBP). Estos cambios se han rastreado ahora hasta mutaciones puntuales, sustituciones de secuencias de aminoácidos e, incluso, a síntesis de una nueva enzima.

Las PBP son transpeptidasas alteradas

Debido a que la alteración en la unión no es absoluta, los descensos en susceptibilidad son incrementales y a menudo pequeños. Los neumococos y gonococos de tipo silvestre se inhiben con 0.06 µg/ml de penicilina, en tanto que aquellos con PBP alterado tienen CIM de 0.1 a 8.0 µg/ml. En el extremo inferior, estas CIM parecen estar aún dentro del rango terapéutico, pero se asocian con fracaso del tratamiento, aunque la dosis se aumente. Las PBP alteradas afectan en general a todos los betalactámicos. Aunque las CIM exactas varían, una cepa con un decremento de 10 veces en la susceptibilidad a la penicilina tiene un grado aproximadamente igual de reducción en la susceptibilidad a las cefalosporinas.

Las PBP alteradas tienen afinidad reducida por los betalactámicos

Las penicilinas y las cefalosporinas se afectan al mismo grado

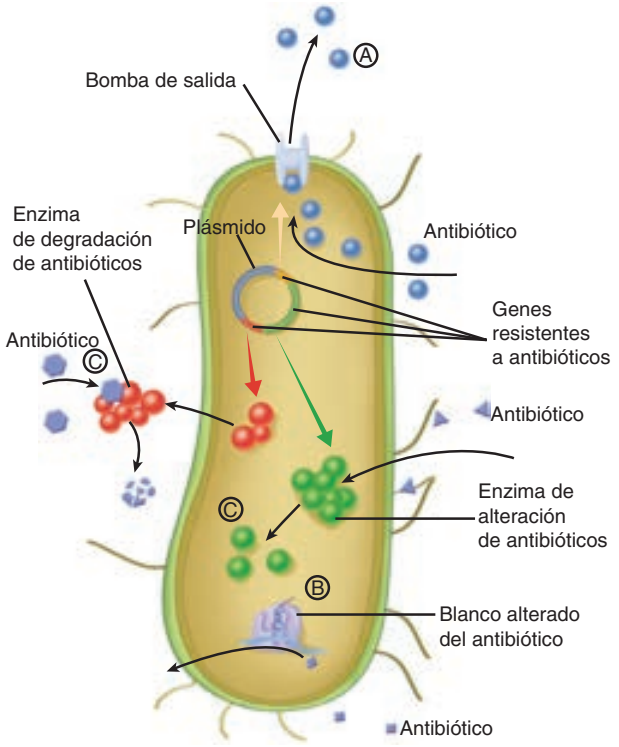


FIGURA 23-7. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. A. Barrera de exclusión. **B.** Blanco alterado. **C.** Desactivación enzimática. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Las alteraciones en las PBP son la principal razón para el surgimiento de neumococos resistentes a la penicilina y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Existe uno de muchos mecanismos de resistencia para una diversidad de otras bacterias, que incluyen enterococos, gonococos, *H. influenzae* y muchas otras especies grampositivas y gramnegativas.

Los neumococos y el MRSA tienen alteración en las PBP

La alteración del blanco no requiere mutación y puede ocurrir por acción de una nueva enzima producida por la bacteria. Los enterococos resistentes a vancomicina tienen sistemas de enzimas que sustituyen un aminoácido en la posición terminal de la cadena lateral de peptidoglucano (alanil-lisina en lugar de alanil-alanina). La vancomicina no se enlaza con el aminoácido alterno y estas cepas son resistentes. La resistencia a las sulfonamidas y trimetoprim ocurre por adquisición de nuevas enzimas con baja afinidad por estos fármacos, pero que sigue permitiendo que las células bacterianas lleven a cabo sus respectivas funciones en la vía de síntesis del folato.

Nuevas enzimas pueden alterar los blancos bacterianos

La resistencia a la clindamicina implica una enzima que produce metilación del RNA ribosómico, impidiendo la unión. Esta modificación también confiere resistencia a la eritromicina y a otros macrólidos, debido a que comparten sitios de fijación. Es interesante señalar que la inducción con eritromicina conduce a resistencia a la clindamicina, aunque lo contrario es poco común.

Es posible la mutación o la adquisición de una nueva enzima

Desactivación enzimática (figura 23-10)

La desactivación enzimática del agente antimicrobiano es el más poderoso y sólido de los mecanismos de resistencia. Literalmente cientos de diferentes enzimas producidas por las bacterias resistentes pueden desactivar el antimicrobiano en la célula, en el espacio periplásmico o fuera de la célula. Es posible que estas enzimas actúen sobre la molécula del antimicrobiano alterando su estructura o catalizando una reacción que causa su modificación química.

Las enzimas pueden causar alteraciones o modificaciones químicas en los antimicrobianos

Betalactamasas. Betalactamasa es un término general que se refiere a una de las muchas enzimas bacterianas que pueden romper el anillo betalactámico e inactivar a diversos miembros del grupo de

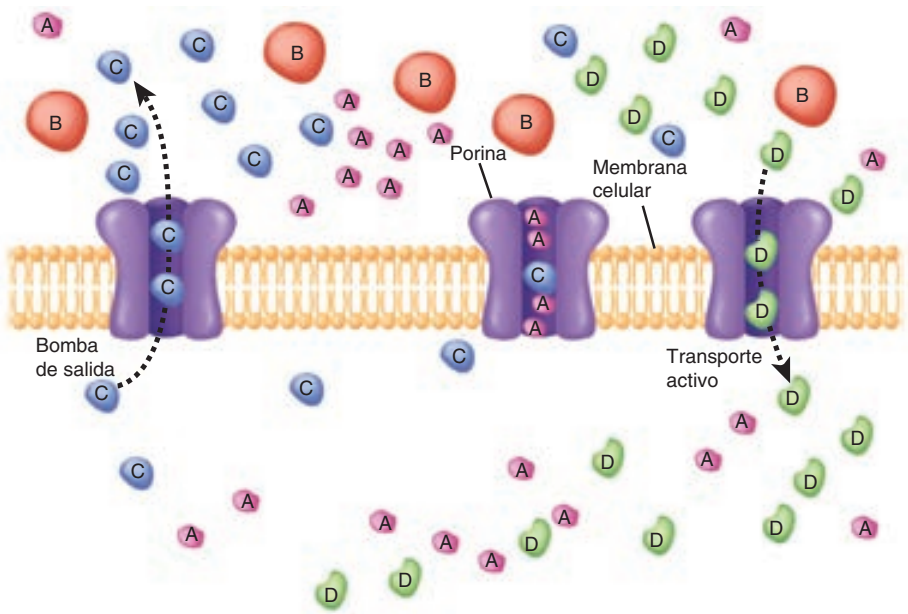


FIGURA 23-8. Resistencia por barrera de exclusión. Las moléculas A, B, C y D están fuera de la pared celular y aquí se presentan como lo que podría ser la membrana externa (gramnegativas) o la membrana citoplásmica. Las **moléculas A** atraviesan y permanecen dentro de la célula, las **moléculas B** no pueden pasar debido a su tamaño, las **moléculas C** atraviesan pero se les transporta de regreso por medio de una bomba de salida y las **moléculas D** deben ser atraídas al interior por un proceso activo.

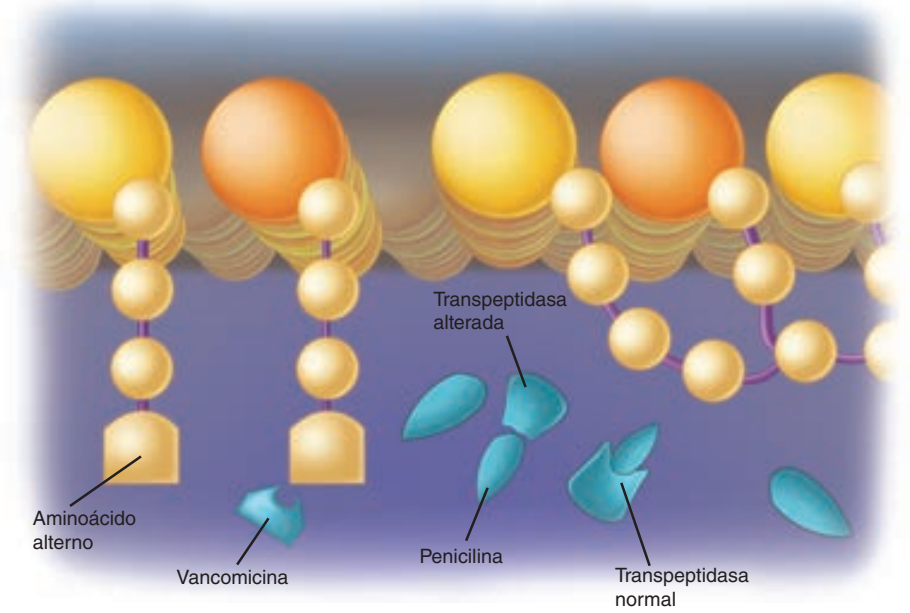


FIGURA 23-9. Resistencia por alteración del blanco. (Compare con la figura 23-1A y B.) Una transpeptidasa o proteína fijadora de penicilina (PBP) normal se inactiva por acción de la penicilina, pero este medicamento ya no se puede enlazar con la PBP que tiene alteración en sus sitios de fijación. Esta PBP sigue pudiendo realizar sus funciones de entrecruzamiento, de modo que el betalactámico ya no es eficaz. También se presenta aquí la sustitución de un aminoácido terminal, el cual ya no puede fijar la vancomicina (figura 23-1C).

betalactámicos. La primera de estas enzimas se descubrió con el surgimiento de la cepa de *S. aureus* resistente a la penicilina, y se encontró que la inactivaba *in vitro*. La enzima recibió el nombre de penicilinasa, pero al expandirse la familia de estos antibióticos y la resistencia concomitante, se ha vuelto evidente que la situación es compleja. Cada betalactamasa es una enzima diferente con características físicas y perfil de sustratos propios. Por ejemplo, la penicilinasa original del estafilococo también es activa contra la ampicilina, pero no contra la meticilina o cualquiera de las cefalosporinas. Las betalactamasas que produce *E. coli* pueden añadir la actividad de la cefalosporinasa, pero varían en su potencia contra las cefalosporinas individuales de primera, segunda, tercera y cuarta generación. El ácido clavulánico fija algunas de las betalactamasas, pero otras no.

Las enzimas rompen el anillo betalactámico

Las betalactamasas tienen actividad variable contra los sustratos betalactámicos

Para llevar un registro de las betalactamasas se les han dado nombres (TEM-1, TEM-2, OXA, SVH, etc.) y los sistemas de clasificación creados se basan en detalles de su acción, perfiles de sustratos y posibilidad de inducción (es decir, cuando las enzimas se producen o inducen de modo constitutivo). La discusión sobre la clasificación de las betalactamasas va más allá del alcance de este libro, pero es útil analizar los principales tipos. Las betalactamasas grampositivas son exoenzimas como poca actividad contra las cefalosporinas o contra las penicilinas antiestafilococo (meticilina, oxa-

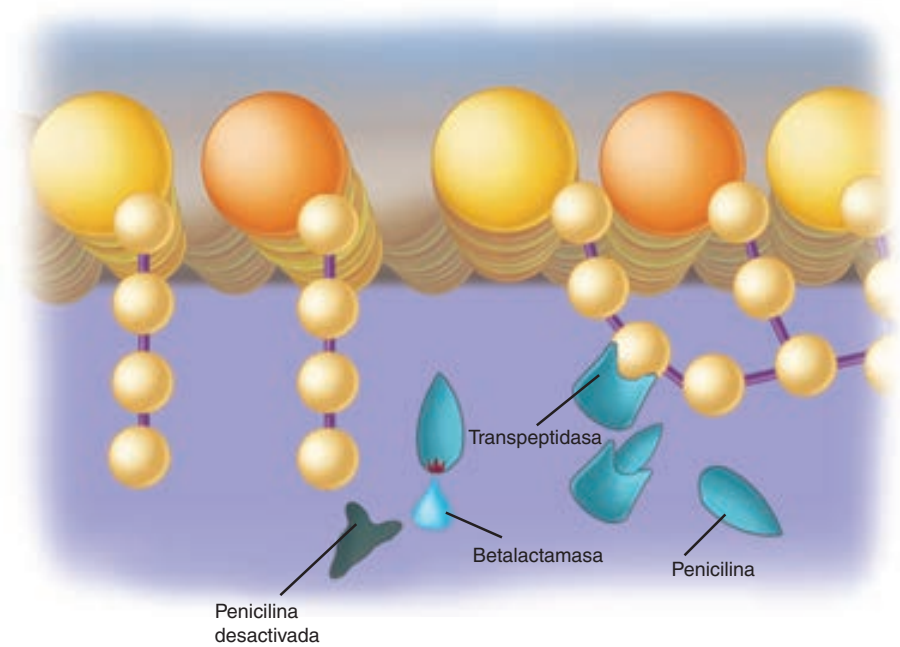


FIGURA 23-10. Resistencia por desactivación enzimática. (Vea la figura 23-1.) La bacteria produce una enzima betalactamasa, que destruye la penicilina al romper el anillo betalactámico. Si la penicilina intacta llega a la proteína fijadora de penicilina, puede seguir uniéndose a ella y desactivarla; cuanta más betalactamasa se produzca, mayor el nivel de resistencia.

cilina). Las fijan los inhibidores de betalactamasa, como el ácido clavulánico. Las enzimas gramnegativas actúan en el espacio periplásmico y pueden tener actividad de penicilinasa, cefalosporinasa, o ambas. El ácido clavulánico puede inhibirlas o no. Muchas de las betalactamasas de las bacterias gramnegativas se producen de manera constitutiva a niveles muy bajos, pero es posible inducir altos niveles por exposición a un fármaco betalactámico. Una nueva clase, denominada betalactamasa de espectro extendido (ESBL) debido a que incluye a múltiples cefalosporinas, es en particular preocupante. La detección en el laboratorio de las ESBL es compleja, debido a que son enzimas inducibles, y es posible que las pruebas comunes de susceptibilidad no satisfagan las condiciones para la inducción. ::: regulación enzimática, págs. 285

Pueden ser exoenzimas o actuar en el espacio periplásmico

Las ESBL tienen amplia actividad contra las cefalosporinas

Es típico que las bacterias que producen betalactamasas demuestren un alto nivel de resistencia con CIM que están muy lejanas al rango terapéutico. Incluso los organismos con débil producción de betalactamasas se consideran resistentes debido a que el resultado en las pruebas de susceptibilidad (y presumiblemente en los sitios infectados) está bajo una fuerte influencia del número de bacterias presentes. Las poblaciones bacterianas grandes actúan como una preparación de enzimas al inactivar al antimicrobiano antes de que siquiera alcance a un organismo. Las pruebas rápidas directas de betalactamasa pueden dar esta información en unos cuantos minutos.

Aun los organismos con baja producción de betalactamasa se consideran resistentes

Enzimas modificadoras. Se piensa que la causa más común de resistencia bacteriana adquirida contra los aminoglucósidos es la producción de una o varias entre más de 50 enzimas que acetilan, adenilan o fosforilan grupos hidroxilo o amino en la molécula de aminoglucósido. Las modificaciones ocurren en el citosol o en estrecha asociación con la membrana citoplásmica. En general, la resistencia que otorgan estas acciones es de alto nivel; el aminoglucósido químicamente modificado ya no se enlaza con el ribosoma. Como ocurre con las betalactamasas, las enzimas modificadoras de aminoglucósido representan un grupo grande y diverso de proteínas bacterianas, cada una de las cuales tiene sus propiedades y perfiles de sustratos característicos. Se han descrito enzimas desactivadoras para varios otros antimicrobianos. La mayoría de ellas actúan modificando de manera química la molécula del antibiótico de un modo similar a las enzimas modificadoras de aminoglucósido. Las enzimas más importantes en un sentido clínico otorgan resistencia a la eritromicina (esterasa, fosfotransferasa) y al cloranfenicol (acetiltransferasa).

Los aminoglucósidos químicamente modificados no se unen al ribosoma

Genética de la resistencia

Resistencia intrínseca

Para cualquier antimicrobiano existen especies bacterianas que se encuentran de manera típica dentro de su espectro y especies a las que no afecta (**apéndice 23-1**). La resistencia de este último grupo se conoce como **intrínseca** o **cromosómica** para reflejar su naturaleza inherente. Las especies resistentes tienen características como barreras contra la permeabilidad, una falta de susceptibilidad de la pared celular o blancos ribosómicos que las hacen no susceptibles por factores inherentes. Algunas especies producen de manera constitutiva bajos niveles de enzimas desactivadoras, en particular las betalactamasas de las bacterias gramnegativas. Los genes cromosómicos que codifican estas betalactamasas quizá estén bajo control represor y sujetos a inducción por parte de ciertos antibióticos betalactámicos. Esto conduce a una mayor producción de betalactamasas, lo cual suele dar por resultado una resistencia no sólo al inductor, sino a

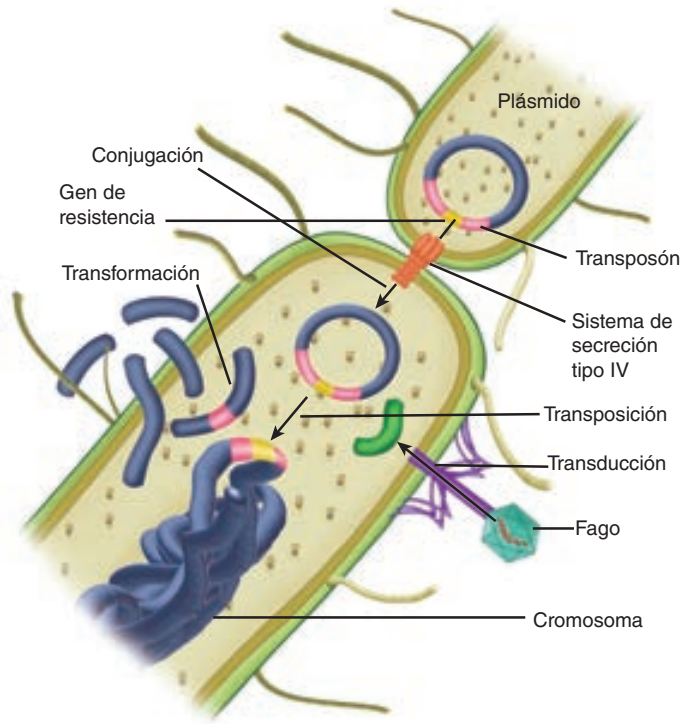


FIGURA 23-11. Mecanismos genéticos de la resistencia adquirida. En esta figura se presentan bacterias que intercambian información genética por transformación, transducción, conjugación y transposición. La conjugación y la transposición son las más comunes en las infecciones humanas y a menudo se combinan. (Modificada con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

otros betalactámicos a los que el organismo sería susceptible en otras circunstancias. Muchas ESBL operan de este modo.
Es posible que las barreras contra la permeabilidad o la producción de enzimas sean intrínsecas
Las enzimas inducibles pueden tener un amplio espectro

Resistencia adquirida

Cuando una especie inicialmente susceptible desarrolla resistencia, tal resistencia adquirida puede ocurrir por mutación o derivarse de otro organismo por adquisición de nuevos genes al utilizar los mecanismos de intercambio genético que se ilustran en la **figura 23-11**. De los cuatro principales mecanismos de intercambio genético entre las bacterias (transformación, transducción, conjugación y transposición), la conjugación y la transposición son los más importantes en un sentido clínico y a menudo funcionan en tándem.
La conjugación y la transposición son las más significativas

Resistencia por mutación

Puede adquirirse resistencia cuando existe una mutación crucial en el blanco del antimicrobiano o en proteínas relacionadas con el acceso al blanco (es decir, permeabilidad). Las mutaciones en las proteínas reguladoras pueden conducir a resistencia. Las mutaciones ocurren con una frecuencia regular, aunque baja, y sólo se expresan cuando no se asocian con otros efectos que sean desventajosos para la célula bacteriana. La resistencia por mutación puede surgir en un solo paso o evolucionar con lentitud y requerir múltiples mutaciones antes de que se logre una resistencia importante en términos clínicos. La resistencia por mutación en un solo paso es más probable cuando el antimicrobiano se enlaza con un solo sitio en su blanco. La resistencia también puede surgir de manera rápida cuando se asocia con regulación genética, como en mutaciones que producen la pérdida de la represión de una cefalosporinasa codificada al nivel cromosómico. Una resistencia lenta y progresiva que evoluciona durante años e incluso décadas es típica de la resistencia a los betalactámicos relacionada con alteración en las PBP. ::: mutación, pág. 289
Las mutaciones en genes estructurales o reguladores pueden otorgar resistencia
Las mutaciones tienen en general una baja frecuencia

Plásmidos y conjugación

La transferencia de plásmidos por medio de conjugación fue el primer mecanismo descubierto para la adquisición de nuevos genes de resistencia y continúa siendo el más importante. Los genes de resistencia en los plásmidos (plásmidos R) pueden determinar la resistencia a uno o varios antimicrobianos que actúan por acción de mecanismos diferentes. Después de la conjugación es posible que los genes permanezcan en un plásmido recircularizado o, con menos frecuencia, que se integren por recombinación dentro del cromosoma; por supuesto, la resistencia no es la única actividad de los plásmidos. Una sola célula puede contener más de un plásmido específico, múltiples copias del mismo plásmido, o ambos. Aunque la mayoría de los mecanismos de resistencia se han asociado con plásmidos en una u otra especie, de ninguna manera la distribución de plásmidos entre los patógenos bacterianos es uniforme. Los sistemas de compatibilidad que mantienen a los plásmidos de una generación de células bacterianas a la siguiente son complejos. Algunas especies de bacterias tienen mayor probabilidad de contener plásmidos; por ejemplo, es típico que *Neisseria gonorrhoeae* tenga múltiples plásmidos, en tanto que *N. meningitidis*, que está muy relacionada con ella, rara vez cuenta con ellos. ::: conjugación, pág. 294
La conjugación de plásmidos da lugar a resistencia contra múltiples fármacos
Las especies pueden tener múltiples plásmidos o no portar ninguno

Es más probable que los plásmidos se transfieran a otra cepa si son conjugadores; es decir, si el plásmido asociado con la resistencia también contiene los genes que median la conjugación. Otro factor en la transmisión de plásmidos es su rango de hospedadores. Algunos plásmidos sólo pueden transferirse a cepas estrechamente relacionadas; otros se pueden transferir a un amplio rango de especies dentro de su propio género y más allá de éste. Un plásmido conjugador con un amplio rango de hospedadores tiene gran potencial de propagar cualesquiera genes de resistencia que porte.
Los genes de conjugación y el rango de hospedadores aumentan la propagación de los plásmidos

Transposones y transposición

Los transposones que contienen genes de resistencia pueden pasar de un plásmido a otro o entre plásmido y cromosoma. La mayoría de los genes de resistencia transportados en plásmidos son inserciones de transposón que pasan junto con el resto del genoma plásmido a otra cepa mediante conjugación. Una vez allí, el transposón puede permanecer en el plásmido original, insertarse en un nuevo plásmido, insertarse en el cromosoma o cualquier combinación de esto (figura 23-11). En teoría, los plásmidos pueden lograr esto mismo por recombinación, pero la naturaleza del proceso de transposición es tal que es mucho más probable que concluya en la transferencia de un gen. Los transposones también tienen un rango variable de hospedadores, que en general es incluso más amplio que el de los plásmidos. En conjunto, la conjugación y la transposición proporcionan medios sumamente eficientes para la propagación de los genes de resistencia. ::: transposición, pág. 291
Los genes de resistencia en los transposones se pasan entre cromosomas y plásmidos
La transposición y la conjugación se combinan para la propagación de la resistencia

Otros mecanismos genéticos

Aunque en el entorno de laboratorio se ha demostrado la transferencia de los genes de la resistencia por medio de transducción, su asociación con una resistencia significativa ha sido poco común. Un ejemplo reciente es la transducción de resistencia al imipenem en los bacteriófagos de tipo silvestre transmitida por *P. aeruginosa* a otras cepas de la misma bacteria. Debido a la elevada especificidad de los bacteriófagos, la transducción se limita en forma típica a las bacterias de la misma especie. La transformación es la manera más común en que se manipulan los genes en el laboratorio, pero la detección de su ocurrencia en situaciones clínicas es particularmente difícil. Los plásmidos se aíslan y catalogan con facilidad y los transposones tienen secuencias de inserción a los lados para indicar su presencia, pero hay poco que indique la captación del DNA desnudo. Los estudios de epidemiología molecular sugieren que la propagación de mutaciones de PBP en *S. pneumoniae* se debe a transformación y es posible que existan muchos más ejemplos que esperan a ser descubiertos. ::: transformación, pág. 292; transducción, pág. 293.
La transducción está limitada por la especificidad de los bacteriófagos
Se desconoce la importancia de la transformación

Epidemiología de la resistencia

Parecería que tarde o temprano los microorganismos desarrollan resistencia a cualquier fármaco al que se les exponga. Desde el principio de la era de los antibióticos, cada nuevo antimicrobiano ha tendido a pasar por una secuencia notablemente similar. Cuando se introduce por primera vez un fármaco, su espectro de actividad parece casi totalmente predecible; algunas especies son resistentes de manera natural y otras son susceptibles, con unas cuantas excepciones. Con el uso clínico, empiezan a aparecer cepas resistentes de especies antes susceptibles y se vuelven cada vez más comunes.

Al uso clínico le sigue la resistencia

En algunas situaciones la resistencia se desarrolla con rapidez; en otros casos se requieren años e incluso décadas. Por ejemplo, cuando se introdujo por primera vez la penicilina en 1944, todas las cepas de *S. aureus* parecían ser totalmente susceptibles, pero para el decenio de 1950-1959, menos de una tercera parte de los aislados seguían siendo susceptibles. Ahora sabemos que las cepas que contienen el plásmido penicilinasa existían desde mucho antes y que se reprodujeron por selección natural cuando se generalizó el uso de las penicilinas. Por otra parte, el descubrimiento de cepas de *H. influenzae* (meningitis) y *N. gonorrhoeae* (gonorrea) resistentes a la ampicilina y penicilina no ocurrió hasta que esos antibióticos se habían estado utilizando en grandes cantidades durante un decenio o más. En estos casos, en apariencia los genes de resistencia no estaban presentes inicialmente en la especie y se adquirieron de otras especies de bacterias ya sea en forma directa o por recombinación de plásmidos. Existen pequeños enclaves que han escapado de la resistencia. Después de más de medio siglo, las bacterias causantes de sífilis (*Treponema pallidum*) y de faringitis estreptocócica (estreptococo del grupo A) han conservado hasta la fecha su susceptibilidad a la penicilina. ::: recombinación, pág. 290

La resistencia preexistente se selecciona a causa del uso de antimicrobianos

Existen resistencias adquiridas después de largas demoras

Sin importar el mecanismo genético, la persistencia y dispersión de la resistencia requieren de un ambiente en el que la cepa resistente tenga una ventaja selectiva. Los principales factores humanos que favorecen esta selección son el uso excesivo de sustancias antimicrobianas en medicina y la inclusión de antimicrobianos en los alimentos para animales. Cualquier empleo de medicamentos antimicrobianos por parte de los médicos que esté más allá del requerido por la infección que se atiende tiene el potencial de causar como consecuencia accidental la selección de una resistencia. Esto incluye la prescripción de fármacos antibacterianos para resfriados virales o el uso de un medicamento de amplio espectro cuando bastaría el empleo de penicilina. También contribuye a esto la tendencia a sobrepasar las pautas establecidas en el uso profiláctico de los antimicrobianos (consulte el texto siguiente). En realidad, como con cualquier intervención médica, el uso de antimicrobianos conlleva beneficios y riesgos para el paciente. La diferencia con estos fármacos es que el riesgo de resistencia atañe a la población en general, no sólo es para el paciente en particular.

El uso de antimicrobianos provoca la selección de resistencia

El uso excesivo aumenta el riesgo de resistencia para los pacientes y la población en general

El uso de antimicrobianos como adición a los alimentos animales con propósitos de promover su crecimiento es una de las principales fuentes de cepas resistentes. El ganado y las aves de corral que consumen alimentos suplementados con antimicrobianos desarrollan con rapidez una flora entérica resistente que se propaga por toda la manada o parvada. Después, las cepas resistentes pueden aparecer en la flora de quienes viven en proximidad o que manejan productos animales. Se han establecido vínculos entre las enfermedades de animales de granja y humanas en múltiples brotes. En consecuencia, muchos países tienen prohibiciones en contra de la adición en alimentos para animales de sustancias antimicrobianas utilizadas para el tratamiento de enfermedades en humanos.

Los antimicrobianos añadidos a los alimentos para animales aumentan la población resistente

Los brotes se han rastreado desde los pacientes hasta las granjas

SELECCIÓN DE FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

Tratamiento empírico

El tratamiento empírico es el que se basa sólo en datos clínicos. Las primeras decisiones se basan en la evaluación del médico acerca de la probable etiología bacteriana de la infección del paciente. Las variables implicadas son el tema de gran parte de este libro e incluyen el sitio de infección (p. ej., faringe, pulmón, orina) y factores epidemiológicos como la edad, temporada del año, geografía y enfermedades predisponentes. Como se muestra en el cuadro 23-1 y en el apéndice 23-1, debe equipararse una lista mental de etiologías probables con sus posibles susceptibilidades antimicrobianas. Los laboratorios de los hospitales y los comités para control de infecciones proporcionan los "promedios de bateo" locales específicos de cada antimicrobiano contra los patógenos bacterianos comunes.

La probable etiología y las estadísticas de susceptibilidad guían la selección inicial

Este proceso puede ser tan sencillo como seleccionar una penicilina para tratar a un paciente en el que se sospecha una faringitis por estreptococo A o tan complejo como recurrir a un cóctel de antimicóticos, antivirales y antibacterianos de amplio espectro para tratar a un paciente febril que ha sido sometido a un trasplante de médula ósea. En general, los riesgos del tratamiento de amplio espectro (sobreinfección, crecimiento excesivo) se vuelven más tolerables a medida que aumenta la gravedad de la infección. Cuando el riesgo de no "cubrir" a un patógeno improbable es la muerte, es más difícil ser selectivo; cabría esperar que el tratamiento empírico se convierta en tratamiento específico en el curso de unos cuantos días, aunque en algunos casos eso no es posible. En la otitis media, no existe forma segura de obtener un cultivo del oído medio, así que debe continuarse con el tratamiento empírico y valorar el resultado con base en datos clínicos.

La decisión sobre el uso de un antimicrobiano de espectro amplio o restringido depende de la gravedad clínica

Tratamiento específico

El tratamiento específico es el que se dirige sólo a un patógeno conocido. Este tratamiento es particular de las enfermedades infecciosas y se posibilita por medio de aislamiento y de pruebas de susceptibilidad en el laboratorio con el aislado tomado del paciente.

Este abordaje está disponible en general para casi todas las infecciones bacterianas. A medida que se obtienen los resultados de frotis con tinción de Gram, cultivos y pruebas de susceptibilidad, es posible discontinuar los antimicrobianos innecesarios y hacer más estrecho el espectro del tratamiento. Por ejemplo, en un paciente del que se sospecha infección por estafilococos o estreptococos, podría comenzarse con un tratamiento empírico con una cefalosporina que abarque ambas posibilidades. Una vez resuelta la situación, el tratamiento de amplio espectro se sustituye con un antimicrobiano más específico. En general, éste es el mejor fármaco, pero a veces se emplea la combinación de antimicrobianos con diferentes modos de acción para mejorar el efecto. Las principales indicaciones para las combinaciones reducen la probabilidad del surgimiento de resistencia, lo cual es importante en infecciones crónicas como la tuberculosis, y con este abordaje se aprovecha la sinergia conocida entre los dos antimicrobianos. Sinergia es cuando la actividad de la combinación es bastante mayor de lo que se esperaría de las CIM de ambos antimicrobianos.

El aislamiento del agente causal permite la especificidad

Las pruebas de susceptibilidad proporcionan la guía final

Las combinaciones pueden ser sinérgicas

Profilaxis

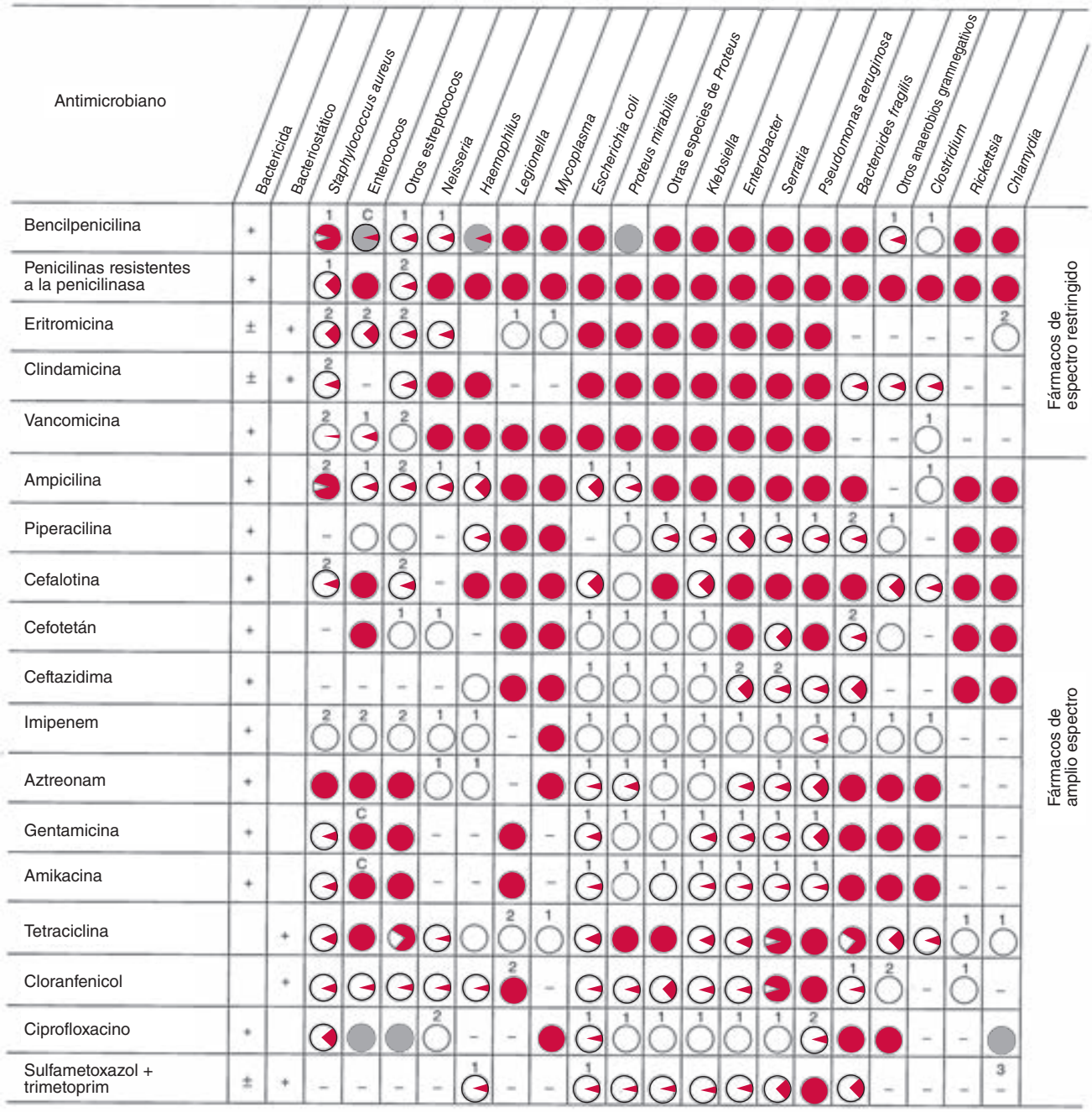
El uso de antimicrobianos para prevenir la infección es una idea tentadora, pero en potencia peligrosa. El riesgo para el paciente individual es la infección con un organismo diferente y más resistente. Los riesgos para la población son un aumento en las presiones selectivas y la propagación de resistencias. Después de muchos años de experiencia, las indicaciones para la profilaxis antimicrobiana se han ido reduciendo a un número limitado de situaciones en las que se ha demostrado que los fármacos antimicrobianos reducen la transmisión durante un periodo de alto riesgo. Por ejemplo, en personas que han estado expuestas a patógenos sumamente infecciosos o virulentos, como *Bacillus anthracis* (carbunco) o *Yersinia pestis* (peste bubónica), es posible abortar una infección durante el periodo de incubación mediante la administración de ciprofloxacino. La profilaxis también puede reducir el riesgo de infección endógena asociada con ciertos procedimientos quirúrgicos o dentales si se administra durante el procedimiento (unas cuantas horas cuando mucho). La práctica de administrar penicilina profiláctica durante el parto a las madres con colonización vaginal comprobada por estreptococos del grupo B (GBS) conduce a un descenso notable en la principal causa de septicemia y meningitis en los neonatos. La quimioprofilaxis de individuos que presentan conversión en la prueba cutánea de tuberculina es una parte regular de la prevención de la tuberculosis.

La exposición de alto riesgo amerita profilaxis

Algunos procedimientos quirúrgicos se benefician

Reducción de GBS en neonatos

APÉNDICE 23-1 Patrones usuales de susceptibilidad de bacterias comunes a algunos fármacos antimicrobianos bacteriostáticos y bactericidas de uso frecuente



Proporciones de cepas susceptibles y resistentes: ○, 100% susceptibles ◔, 25% resistentes ●, 100% resistentes ◍, susceptibilidad intermedia

Abreviaturas:
– = no hay indicación actual para tratamiento o datos insuficientes
1 = antimicrobiano preferido para cepas susceptibles
2 = medicamento de segunda línea
3 = *C. trachomatis*-sensible, *C. psittaci*-resistente
C = útil en combinaciones de un betalactámico y un aminoglucósido

CAPÍTULO 24

Estafilococos

Sois un furúnculo,
una lesión pestilente, un divieso protuberante
en mi sangre corrupta.

—Shakespeare, *El Rey Lear*

Los miembros del género *Staphylococcus* (estafilococos) son cocos grampositivos que tienden a disponerse en racimos similares a uvas (**figura 24-1**). A nivel mundial, *Staphylococcus aureus* es una de las causas más comunes de infecciones purulentas agudas. Otras especies son comunes en la flora cutánea, pero producen enfermedades de baja intensidad, en forma típica en asociación con alguna intervención mecánica en el hospedador, como la implantación de un catéter permanente.

ESTAFILOCOCOS: CARACTERÍSTICAS GRUPALES

Aunque los estafilococos tienen una marcada tendencia a formar racimos (del griego *staphyle*, racimo de uvas), también se pueden observar células solas, en pares o en cadenas cortas. Los estafilococos tienen una estructura grampositiva típica en cuanto a su pared celular. Al igual que todos los cocos médicamente importantes, son no flagelados, no móviles y no forman esporas. Los estafilococos se desarrollan mejor en condiciones aeróbicas, pero son anaerobios facultativos. En contraste con los estreptococos, los estafilococos producen catalasa. Más de una docena de especies de estafilococos colonizan a los seres humanos; de éstas, *S. aureus* es, con mucho, la más virulenta. La capacidad de *S. aureus* para formar coagulasa lo separa de otras especies menos virulentas (**cuadro 24-1**). Es común agrupar a las demás especies como estafilococos coagulasa-negativos (ECN).

Los estafilococos forman racimos y son catalasa-positivos

La coagulasa distingue a *S. aureus* de las demás especies

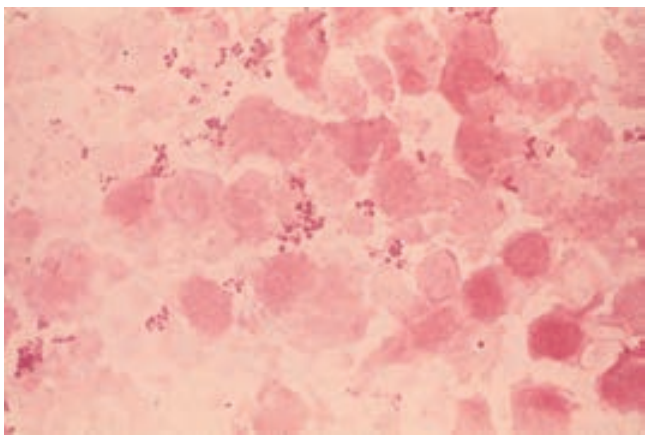


FIGURA 24-1. ***Staphylococcus aureus.*** Tinción de Gram donde se muestran los cocos grampositivos semejantes a racimos de uvas. (Reimpresa con autorización de la Schering Corporation, Kenilworth, NJ, tenedor de los derechos de autor. Todos los derechos reservados.)

Staphylococcus aureus

Bacteriología

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

En los cultivos en desarrollo, las células de *S. aureus* son uniformemente grampositivas y de tamaño regular, y se unen en racimos con la precisión de bolas de billar. En cultivos más viejos, en lesiones en vías de resolución y en la presencia de ciertos antibióticos, es frecuente que las células demuestren una mayor variabilidad en tamaño y que muchas pierdan su grampositividad.

La pared celular de *S. aureus* consiste en un típico peptidoglucano grampositivo entreverado con cantidades considerables de ácido teicoico. El peptidoglucano de la pared celular por lo común se encuentra cubierto de polisacáridos y proteínas de superficie. Aunque se han identificado cápsulas de polisacárido, se desconoce su importancia en las infecciones humanas y no se discutirán en adelante. Es probable que las proteínas de superficie como un factor de aglutinación (Clf) que se enlaza al fibrinógeno, así como las proteínas fijadoras de fibronectina (FnBP) representen un papel en las primeras etapas de la infección. Otra proteína, la proteína A, es úni-

CUADRO 24-1 Características de los estafilococos humanos

ESPECIE	COAGULASA	TOXINA α	SAg	HÁBITAT	BIOPELÍCULA	FURÚNCULOS	ITU[a]	INFECCIONES PROFUNDAS
Staphyloccus aureus	+	+	+	Narinas anteriores, perineo	+	+	–	Neumonía, osteomielitis, abscesos, TSS
S. epidermidis	–	–	–	Narinas anteriores, piel	+	–	–	Colonización de dispositivos
S. saprophyticus	–	–	–	Tracto gastrointestinal	–	–	+	Ninguna
Otros	–	–		Variable	Variable	–	–	Colonización de dispositivos

SAg, producción de endotoxinas superantigénicas; TSS, síndrome de choque tóxico; ITU, infección del tracto urinario. [a]Causa importante de ITU.

ca en cuanto a que enlaza la porción Fc de las moléculas de IgG, dejando la porción Fab de reacción al antígeno dirigida hacia el exterior (volteada). Este fenómeno se ha aprovechado en los sistemas de prueba para la detección de antígenos libres. Es probable que la proteína A contribuya a la virulencia de *S. aureus* como factor antifagocítico. ::: pared celular grampositiva, pág. 270

Las proteínas de superficie fijan el fibrinógeno y la fibronectina

La proteína A enlaza la porción Fc de la IgG

CARACTERÍSTICAS PARA LA IDENTIFICACIÓN Y SUBTIPIFICACIÓN

Después de una noche de incubación en agar sangre, *S. aureus* produce colonias blancas que tienden a adquirir un color crema-dorado con el tiempo, que es la base del epíteto de especie *aureus* (dorado). La mayoría de las cepas, aunque no todas, muestran un aro betahemolítico transparente que rodea la colonia.

Las colonias son blancas o doradas y hemolíticas

La prueba más importante para distinguir entre *S. aureus* y otros estafilococos es la producción de **coagulasa**, que activa la protrombina sin las fragmentaciones proteolíticas habituales para formar un coágulo de fibrina. Se demuestra mediante la incubación de estafilococos en plasma; esto produce un coágulo de fibrina a las cuantas horas. Una emulsión densa de células de *S. aureus* en agua también se aglutina de inmediato al mezclarla con plasma a causa de la fijación directa del fibrinógeno por el factor de aglutinación en la superficie de las células bacterianas. Ésta es la base para una prueba rápida de laboratorio llamada la *prueba de aglutinación en portaobjetos*, que tiene una alta correlación con la coagulasa (95%). También se utilizan pruebas comerciales de aglutinación que tienen una buena correlación con la prueba de coagulasa. Los aislados de *S. aureus* se pueden subdividir por medio de una variedad de sistemas de tipificación y por sus patrones de lisis por bacteriófagos (tipificación por fagos). Ahora, en las investigaciones epidemiológicas se utilizan métodos moleculares tales como la electroforesis en gel de campo pulsado para identificar las "huellas dactilares" de la propagación de clonas virulentas.

La coagulasa produce un coágulo de fibrina

El factor de aglutinación en portaobjetos se correlaciona con la coagulasa

Los métodos moleculares crean un rastreo para las investigaciones epidemiológicas

TOXINAS Y ENZIMAS EXTRACELULARES BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS

Toxina α

Staphylococcus aureus produce una variedad de toxinas citolíticas identificadas (α, β, δ, γ), de las que la toxina α es la más importante. La toxina α es una proteína que secretan casi todas las cepas de *S. aureus*, pero no los estreptococos coagulasa-negativos. Es una citotoxina formadora de poros que lisa la membrana citoplásmica de una amplia variedad de tipos celulares del hospedador mediante inserción directa en la bicapa lipídica para formar poros transmembranales (**figura 24-2**). La salida resultante de moléculas vitales conduce a la muerte celular. Esta acción es similar a otras citolisinas biológicamente activas tales como estreptolisina O, complemento y proteínas efectoras de los linfocitos T citotóxicos. ::: toxina formadora de poros, pág. 305

La toxina α se inserta en la bicapa lipídica para formar poros transmembranales

Exfoliatina

La exfoliatina que produce *S. aureus* se enlaza a un ganglióside específico de la membrana celular que únicamente se encuentra en el estrato granuloso de la epidermis queratinizada de niños pequeños y muy pocos adultos. Allí ocasiona una división intercelular de la epidermis entre el estrato espinoso y el estrato granuloso, supuestamente a causa de la disrupción de las uniones intercelulares. Hay

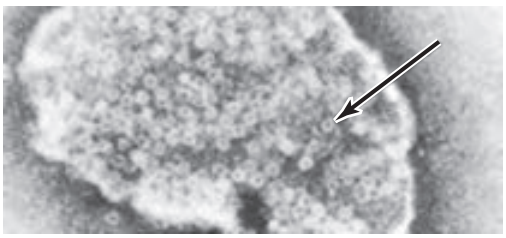


FIGURA 24-2. Toxina α de *Staphylococcus aureus*. Se muestra un fragmento de enterocito de conejo lisado por toxina α. Note los poros en forma de anillos en la membrana, creados por la inserción de la toxina. (De Bhadki S, Tranum-Jensen J. Alpha toxin of *Staphylococcus aureus*. Microbiol Rev 1991; 55: 733-751, con autorización.)

dos variantes antigénicas de exfoliatina en los humanos y los anticuerpos circulantes confieren inmunidad a sus efectos.
La exfoliatina separa las uniones intraepidérmicas

Toxinas superantigénicas estafilocócicas

Los superantígenos (SAg) son una familia de proteínas secretadas que pueden estimular efectos sistémicos al absorberse del tracto intestinal después de su ingestión o a partir de una localización en la que se producen *in vivo* por multiplicación bacteriana. En la actualidad, se han descrito más de 15 toxinas superantigénicas estafilocócicas (StaphSAg), de entre las cuales las más importantes en cuanto a enfermedades humanas son las variantes antigénicas de las largamente conocidas enterotoxinas estafilocócicas y la más recientemente descubierta toxina del síndrome del choque tóxico (TSST-1). Una cepa individual puede producir una o más toxinas, pero menos de 10% de las cepas de *S. aureus* producen StaphSAg. Como superantígenos son poderosamente mitogénicos para los linfocitos T y no requieren de procesamiento proteolítico antes de unirse con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II en células presentadoras de antígeno. Este proceso no sólo pasa por alto la especificidad del procesamiento de antígenos, sino que ocasiona una liberación masiva de citocinas. Las toxinas StaphSAg comparten semejanzas en cuanto a la actividad fisicoquímica y biológica entre sí y con los StrepSAg producidos por los estreptococos del grupo A. ::: superantígeno, pág. 306
Las StaphSAg se unen al MHC II sin procesamiento
Los superantígenos ocasionan una liberación masiva de citocinas

Enterotoxinas estafilocócicas

Desde hace mucho tiempo se conoce la capacidad de las enterotoxinas de *S. aureus* para estimular síntomas gastrointestinales (principalmente vómitos) en humanos y animales. Existen varias proteínas antigénicas distintas en esta clase (p. ej., EEA, EEB, etc.); una vez formadas, estas toxinas son considerablemente estables y retienen su actividad aún después de hervirse o exponerse a enzimas gástricas y del yeyuno. Además de sus acciones superantigénicas, parecen actuar mediante la estimulación de reflejos en las vísceras abdominales, que se transmiten a los centros eméticos bulbares en el tronco encefálico a través del nervio vago.
Una vez formadas, las enterotoxinas son estables ante la ebullición y las enzimas digestivas
El vómito se estimula por medio de un mecanismo del tronco encefálico

Enfermedad estafilocócica

CÁPSULA CLÍNICA

Las infecciones ocasionadas por *S. aureus* se caracterizan por agudas lesiones purulentas agresivas localmente destructivas. La más familiar de éstas es el furúnculo común, un nódulo doloroso en la piel que tiene un centro necrótico y una cubierta fibrosa reactiva. Las infecciones en órganos además de la piel, como pulmón, riñón o hueso, también son focales y destructivas, pero tienen un mayor potencial de extensión dentro del órgano y más allá a la sangre y a otros órganos. De manera típica, estas infecciones producen fiebres elevadas y toxicidad sistémica y pueden ser fatales en sólo unos cuantos días. Un subgrupo de infecciones por *S. aureus* (< 10%) exhiben manifestaciones producidas por la secreción de toxinas además de aquellas provocadas por la infección primaria. Los síntomas incluyen diarrea, exantemas, descamación cutánea y efectos en múltiples órganos, como en el caso del síndrome de choque tóxico por estafilococo (TSS). La ingesta de enterotoxina estafilocócica preformada ocasiona una forma de intoxicación alimenticia en la que se inicia el vómito al cabo de unas pocas horas.

En muchos sentidos *S. aureus* es el "campeón eterno" de los patógenos microbianos. Aunque la tuberculosis y el paludismo tienen una incidencia global más generalizada y la propagación del SIDA es más ominosa, la ferocidad de las infecciones estafilocócicas ha sido constante desde siempre. En *El Rey Lear* de Shakespeare (1606), citado al inicio del capítulo, no es que el rey mismo se encuentre infectado. Sencillamente ha elegido dos lesiones estafilocócicas características (furúnculo, divieso) como los símbolos más viles que caractericen a sus hijas ingratas y la forma en que lo han tratado. Hoy en día, en cualquier hospital del mundo, *S. aureus* aún sigue protagonizando la lista de patógenos aislados del torrente sanguíneo de pacientes gravemente enfermos.

EPIDEMIOLOGÍA

El hábitat humano básico de *S. aureus* son las narinas anteriores. Entre 10 y 30% de la población porta este organismo en dicha localización en cualquier momento dado, y las tasas entre pacientes y profesionales en hospitales pueden ser mucho mayores. A partir del sitio nasal, las bacterias se eliminan hacia la piel expuesta y la ropa del portador y de las demás personas con las que entra en contacto. La propagación se aumenta al tocarse la cara y, por supuesto, al picarse la nariz. Se bloquea mediante el lavado de manos. Una vez que se encuentra presente en la piel, aun de manera transitoria, *S. aureus* puede obtener un acceso más profundo ya sea a través de las faneras o por traumatismo (**figura 24-3**). Aunque las investigaciones epidemiológicas muestran que algunas cepas tienen una virulencia potenciada, aún no existen pruebas de laboratorio que puedan separarlas de la amplia reserva de individuos colonizados.
Es común la colonización de narinas (fosas nasales) anteriores
No pueden distinguirse las cepas con mayor virulencia

La mayoría de las infecciones por *S. aureus* adquiridas en la comunidad son autoinfecciones con cepas que el individuo ha estado transportando en las narinas anteriores, en la piel, o ambas. Por lo general, los brotes comunitarios se asocian con una higiene deficiente y la transmisión por fomites de individuo a individuo. A diferencia de muchos organismos vegetativos patogénicos, *S. aureus* puede sobrevivir periodos de secado; por ejemplo, las infecciones cutáneas recurrentes pueden ser el resultado de ropa contaminada con pus de una infección anterior.
Las infecciones comunitarias son endógenas
S. aureus sobrevive al secado

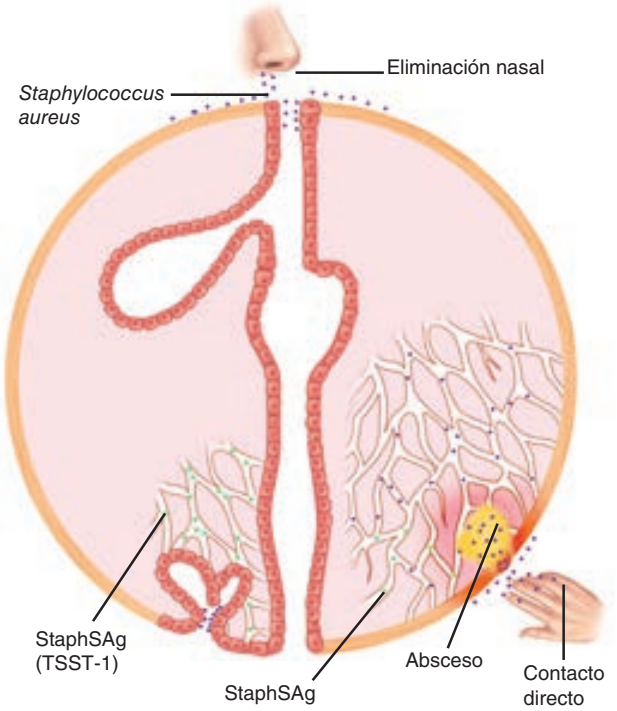


FIGURA 24-3. Enfermedad estafilocócica. Por lo común, la fuente de infección es endógena a partir de las narinas anteriores colonizadas o por contacto directo con alguien que transporta *S. aureus*. La lesión típica es un absceso (furúnculo). En una pequeña proporción de los casos, la cepa puede producir una exotoxina circulante como los superantígenos estafilocócicos (StaphSAg), que puede ocasionar un síndrome de choque tóxico asociado con una infección local (*inferior derecha*) o con la menstruación (*inferior izquierda*). Para mayores detalles acerca del síndrome de choque tóxico asociado con la menstruación, vea la figura 24-8.

De manera más común, los brotes hospitalarios ocasionados por una sola cepa de *S. aureus* implican pacientes que se han sometido a procedimientos quirúrgicos o invasivos de otros tipos. Es posible que la fuente del brote sea un paciente con una infección estafilocócica franca o no evidente (p. ej., úlcera por decúbito), que después se transmite de manera directa a otros pacientes por medio de las manos del personal hospitalario. Un portador nasal o perineal entre el personal médico, de enfermería o de otro tipo dentro del hospital también puede ser la fuente de un brote, en especial cuando hay una elevada portación asintomática y se diseminan numerosos organismos. La fuente más peligrosa es un asistente médico que trabaja a pesar de tener una lesión estafilocócica como un furúnculo. Los brotes hospitalarios de infección por *S. aureus* pueden volverse permanentes: a menudo, los pacientes infectados y aquellos que los atienden se vuelven portadores y se aumenta la carga ambiental total del estafilococo causante.

La propagación en hospitales se localiza en las manos del personal médico

Los brotes implican portadores nasales o algún trabajador con una lesión

La intoxicación alimenticia por estafilococo es una de las enfermedades transportadas por alimentos de mayor frecuencia en el mundo. Ha sido un desenlace triste y vergonzoso para un sinfín de días de campo grupales y banquetes de bodas en los que los exquisitos bocados se ven expuestos a temperaturas que permiten la proliferación bacteriana. De manera característica, la comida es húmeda y con un alto contenido graso (p. ej., carnes rojas, aves, platillos cremosos). La comida se contamina por un cocinero portador nasal o que tiene una lesión estafilocócica. Si la comida no se refrigera durante horas entre su preparación y el momento en que se sirve, los estafilococos tienen la oportunidad de multiplicarse y producir enterotoxinas dentro de los alimentos. Debido a su resistencia al calor, la toxicidad persiste incluso si la comida vuelve a cocinarse antes de comerse.

Las enterotoxinas se producen en alimentos de alto contenido graso antes de su ingestión

PATOGÉNESIS

Infección primaria

Un furúnculo (o divieso) es un absceso y un prototipo de las lesiones purulentas ocasionadas por muchas otras bacterias. Las etapas iniciales de adherencia por *S. aureus* se encuentran mediadas por una variedad de proteínas de superficie que se enlazan a células hospedadoras o a elementos sobre sus superficies. Las proteínas que se enlazan con la fibronectina glucoproteica ubicua sobre las superficies mucosas tienen particular importancia en las primeras etapas de la infección. Estas proteínas fijadoras de fibronectina (FnBP) median la adhesión y posiblemente la invasión de células mamíferas. Esto permite que *S. aureus* persista y produzca toxina α y otras citolisinas que dañan las células (**figura 24-4**). A medida que las lesiones se vuelven destructivas y se extienden por debajo de la superficie, existe la posibilidad de que representen un papel otras proteínas que se enlazan con el colágeno y otros elementos de la matriz extracelular. En esta etapa, la producción de Clf fijador de fibrinógeno, de proteína antifagocítica A y la producción continua de toxina α se combinan para limitar la efectividad de los fagocitos del hospedador, lo que permite que los estafilococos se multipliquen y que la lesión se expanda. Las células inflamatorias, la fibrina y otros componentes forman una pared, que se convierte en el conocido furúnculo (**figura 24-5**). Un ántrax (**figura 24-6**) es una extensión de este proceso en el que, en lugar de descargarse hacia la superficie, el proceso forma una multitud de compartimientos. Hay evidencia de que *S. aureus* puede regular este proceso multifactorial desplegando adhesiones y productos extracelulares en las etapas necesarias.

Las FnBP se enlazan a la fibronectina sobre la superficie celular

La coagulasa y la proteína A facilitan la producción de toxina α

El destino de las lesiones depende de la capacidad del hospedador para localizar el proceso, algo que difiere dependiendo del tejido implicado. En la piel, la regla es la resolución espontánea del divieso a través de granulación y fibrosis. En el pulmón, riñón, hueso y otros órganos, el proceso puede seguir extendiéndose con focos alternativos y compromiso de áreas amplias. En todos los casos, la acción de las citotoxinas es altamente destructiva y crea cavidades y necrosis masivas con poco respeto por los límites anatómicos. En el peor de los casos, los estafilococos no se contienen y se dispersan al torrente sanguíneo y a órganos distantes. Los estafilococos también pueden excretar peptidoglucanos de la pared celular, produciendo una activación masiva del complemento, leucopenia, trombocitopenia y un síndrome clínico de choque séptico.

La destrucción y extensión son prominentes

Los fragmentos de peptidoglucano pueden desencadenar un choque

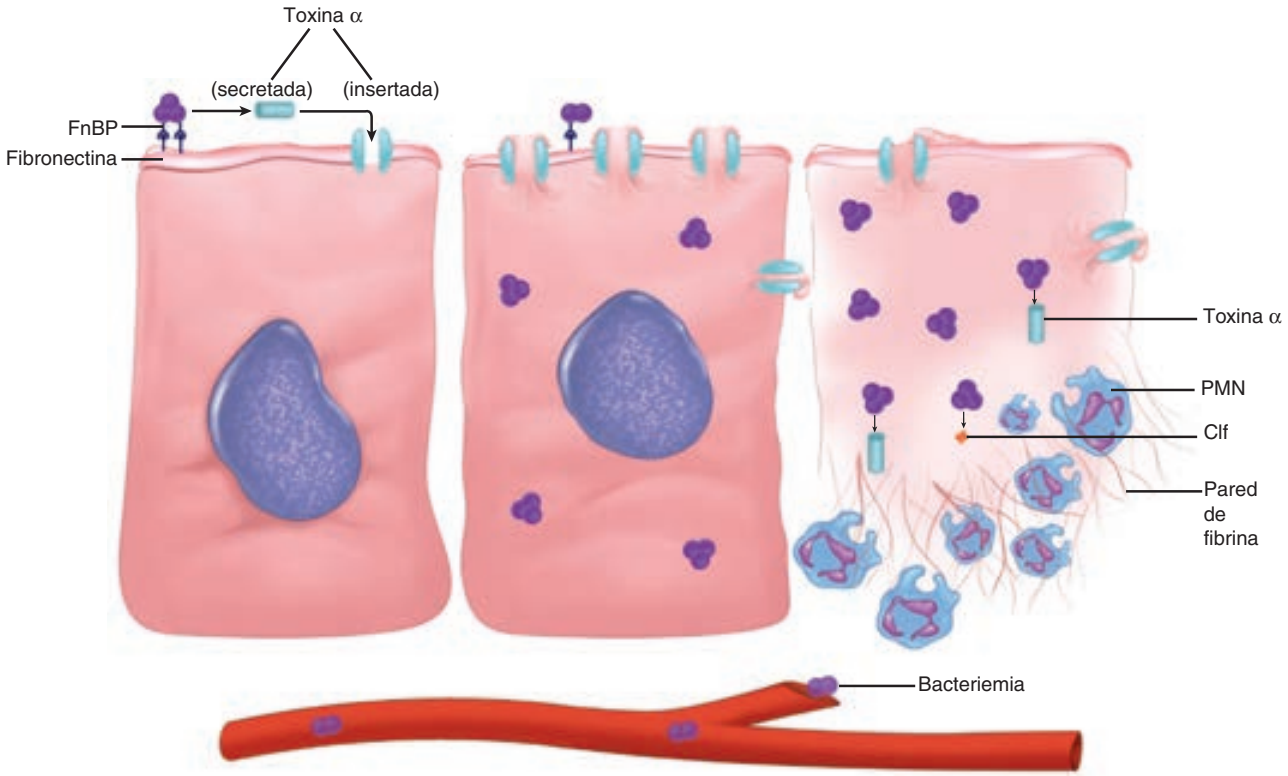


FIGURA 24-4. Vista celular de la enfermedad estafilocócica. La adherencia inicial a la fibronectina se encuentra mediada por las proteínas fijadoras de fibronectina (FnBP) y el daño principal es el ocasionado por la toxina α formadora de poros. Las células se destruyen al tener fugas de citosol. La toxina α también se inserta en los neutrófilos polimorfonucleares. La resistencia a la fagocitosis y la formación de una pared se ven auxiliadas por el Clf fijador de fibrinógeno.

Enfermedad mediada por toxinas

Si la cepa de *S. aureus* que ocasiona cualquiera de los efectos descritos antes también produce una o más exotoxinas, tales acciones se añaden a las de la infección primaria. Esta última funciona como sitio de absorción para la toxina y no es necesario que sea extensa o siquiera clínicamente evidente para que se presente la acción de la toxina. En la intoxicación alimenticia por estafilococo no hay infección alguna. Las bacterias contaminantes producen exotoxinas pirógenas en los alimentos y pueden iniciar su acción enterotóxica dentro del intestino horas después de su ingestión.

Las enterotoxinas preformadas actúan en cuestión de horas

La producción de toxina exfoliante *in vivo* se lleva al menos unos cuantos días y puede ejercer su efecto a nivel local o sistémico. La toxina absorbida del sitio de infección alcanza su sitio de unión en el estrato granuloso del lactante a través de la circulación y ocasiona una descamación generalizada a causa de su acción sobre la epidermis queratinizada, como en el caso del síndrome estafilocócico de la piel escaldada (**figura 24-7A** y **B**). En los niños de mayor edad, las cepas productoras de toxina exfoliante también pueden ocasionar una lesión localizada tipo ampolla llamada **impétigo buloso** o **bulloso**.

La toxina exfoliante provoca ampollas o síndrome de la piel escaldada

En el TSS, la exotoxina pirógena TSST-1 se produce durante el curso de una infección estafilocócica con enfermedad sistémica a causa de la absorción de la toxina a partir del sitio local. El TSS asociado con la menstruación requiere de una combinación de sucesos improbables. En cualquier momento dado, menos de 15% de las mujeres son portadoras de cepas de *S. aureus* en su flora vaginal y menos de 10% de éstas tiene el potencial de producir TSST-1. Durante la menstruación, el nivel relativamente elevado de proteínas y pH en la vagina favorecen el crecimiento acelerado de estos estafilococos. En presencia de ese tipo de cepa, la combinación de la menstruación con el uso de tampones de alta absorbencia proporcionan las condiciones que facilitan tanto el crecimiento de los estafilococos como la producción de TSST-1. Entonces, la toxina absorbida desde la vagina puede circular y producir los múltiples efectos de una liberación masiva de citocinas mediadas por superantígenos (**figura 24-8A** y **B**).

Una cepa productora de TSST-1 debe colonizar la vagina

La menstruación y los tampones potencian la producción local de toxinas

Algunos casos de TSS estafilocócico plenamente desarrollado se asocian con cepas que no producen TSST-1. Esto es particularmente cierto en casos no menstruales. En estas cepas se han detectado otros StaphSAg y se ha mostrado que producen choque tóxico experimental. Es posible que el TSS sea el resultado de la producción *in vivo* de cualquiera de los superantígenos estafilocócicos y que, sencillamente, TSST-1 sea el transgresor más frecuente. Se desconocen los mecanismos mediante los cuales las exotoxinas pirógenas producen las diversas manifestaciones renales, cutáneas,

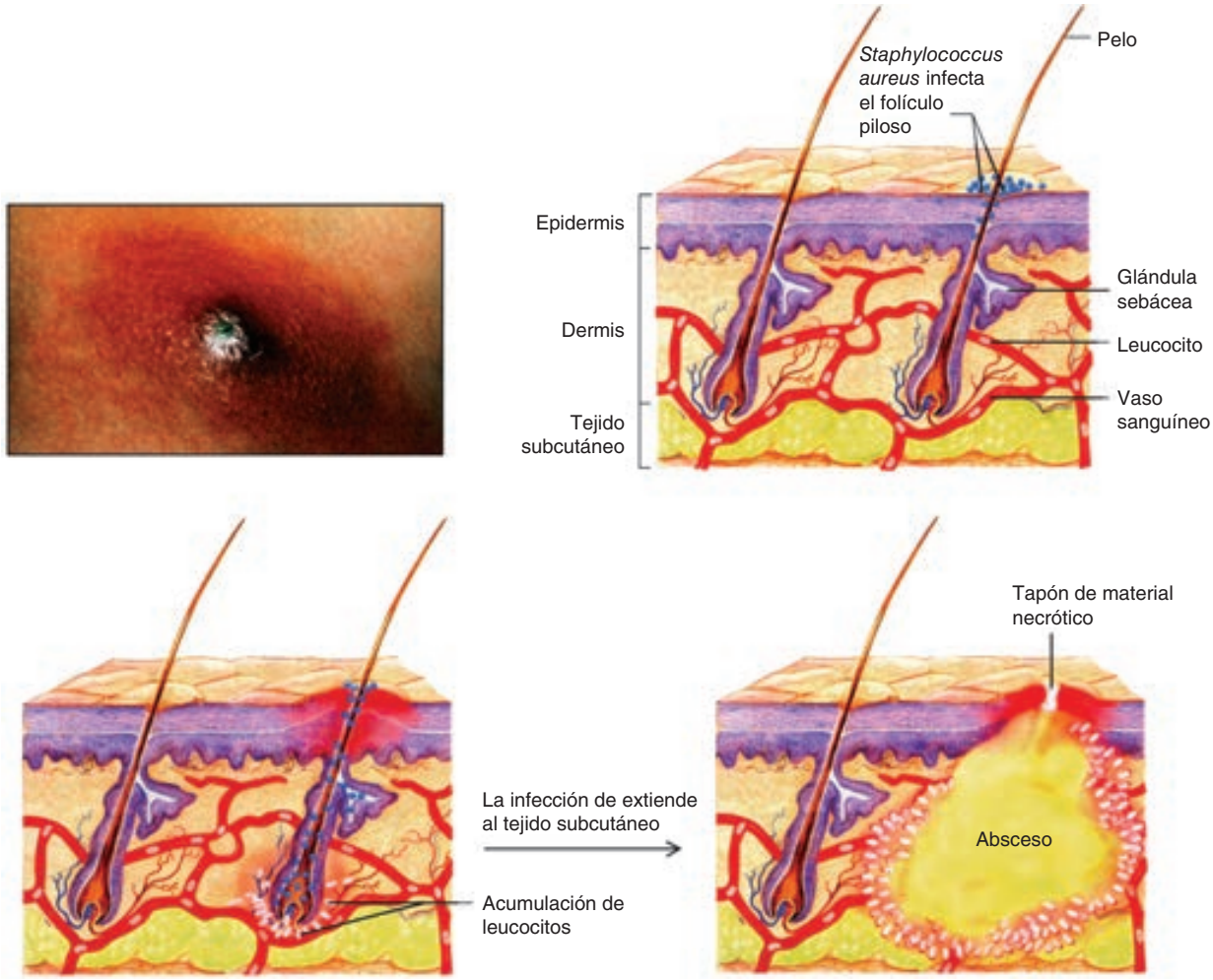


FIGURA 24-5. Furúnculo (divieso). Observe la naturaleza focal de la lesión. Ésta parece estar a punto de "madurar" y de drenar el pus concentrado hacia el exterior. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

intestinales, así como cardiovasculares del síndrome del choque tóxico (TSS).

Los casos no menstruales de TSS pueden implicar cualquier cepa productora de PTSAg.

INMUNIDAD

La historia natural de las infecciones estafilocócicas indica que la inmunidad es corta e incompleta. Por ejemplo, la furunculosis crónica puede recurrir a lo largo de años. No quedan claros los papeles relativos de los mecanismos inmunes humorales y celulares, y los intentos por inducir una inmunidad de forma artificial con productos estafilocócicos han resultado decepcionantes en el mejor de los casos. En el TSS asociado con la menstruación, muchos pacientes tienen niveles bajos o ausentes de anticuerpos anti-TSST-1 y a menudo no logran montar una respuesta inmune significativa durante la enfermedad. Esto puede deberse a la estimulación superantigénica de la respuesta T_H1 con un mínimo componente T_H2.

La inmunidad se comprende muy escasamente

Las infecciones recurrentes muestran poca evidencia de inmunidad

Infecciones estafilocócicas: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES: INFECCIÓN PRIMARIA

Furúnculo y ántrax

El furúnculo o absceso (figura 24-5) es una infección superficial cutánea que de manera característica se desarrolla en un folículo piloso, glándula sebácea o glándula sudorípara. El bloqueo del conducto glandular con la condensación de su contenido ocasiona una predisposición a la infección. A menudo, la furunculosis es una complicación del acné juvenil o vulgar. La infección de la base de una pestaña ocasiona el orzuelo común. A menudo, el paciente infectado es portador de *Staphylococcus* lesivo, normalmente en las narinas anteriores. Por lo general, el curso de la infección es benigno y la infección se resuelve ante el drenaje espontáneo de pus. No se requiere de tratamiento quirúrgico o antimicrobiano. La infección puede extenderse a partir del furúnculo a través de uno o más

FIGURA 24-6. Ántrax estafilocócico. Múltiples abscesos se han fusionado para formar esta alarmante celulitis con fístulas que drenan. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

abscesos en los tejidos subcutáneos adjuntos. Esta lesión, conocida como ántrax, sucede con mayor frecuencia en la parte trasera del cuello (figura 24-6), pero puede comprometer otras localizaciones cutáneas. Los ántrax son lesiones graves que pueden dar por resultado la invasión del torrente sanguíneo (bacteriemia).

Las lesiones focales drenan de manera espontánea

Los furúnculos se desarrollan en los folículos pilosos

Furúnculos múltiples se convierten en un ántrax

Furunculosis crónica

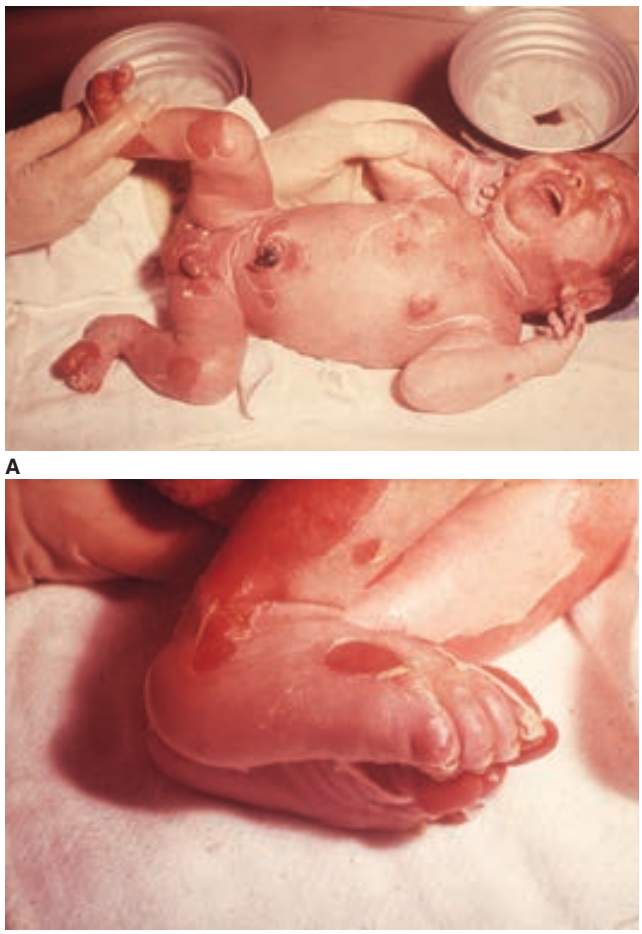
Algunos individuos son sujetos a la furunculosis crónica, en que una misma cepa de *S. aureus* provoca ataques repetidos de abscesos. Existe poca, si es que alguna, evidencia de inmunidad adquirida en contra de la enfermedad; de hecho, una hipersensibilidad demorada a los productos estafilocócicos parece ser responsable de gran parte de la inflamación y necrosis que se desarrollan. La enfermedad estafilocócica crónica puede asociarse con factores que deprimen la inmunidad del hospedador, en especial en pacientes que padecen diabetes o defectos congénitos de la función leucocitaria polimorfonuclear. No obstante, en la mayoría de los casos, no hay una enfermedad predisponente a excepción del acné.

Limitadas conexiones con disfunción inmune

Impétigo

Con mayor frecuencia, *S. aureus* se observa como invasor secundario en el impétigo pustular por estreptococos del grupo A (vea el capítulo 25), pero puede ocasionar pústulas cutáneas de impétigo por sí solo. Las cepas de *S. aureus* que producen exfoliatina ocasionan una forma característica denominada **impétigo buloso** que se caracteriza por ampollas de gran tamaño que contienen muchos estafilococos en las capas superficiales de la piel. El impétigo buloso es una forma localizada de síndrome estafilocócico de la piel escaldada. ::: impétigo, pág. 347

Las cepas productoras de exfoliatina provocan el impétigo buloso



A

B

FIGURA 24-7. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada en un neonato. A. Este lactante tiene un pequeño absceso estafilocócico focal en el pecho y, en apariencia, sufrió una quemadura de sol o se le introdujo en agua en ebullición. **B.** Note la exfoliación de las capas superficiales de la piel a causa de la acción de exfoliatina circulante.

Lesiones profundas

Staphylococcus aureus puede ocasionar una amplia variedad de infecciones en tejidos profundos a partir de una propagación bacteriémica proveniente de alguna lesión cutánea quizá no advertida. Éstas incluyen infecciones de los huesos, articulaciones, órganos profundos y tejidos blandos, incluyendo heridas quirúrgicas. Más de 90% de los casos de osteomielitis aguda en niños son ocasionados por *S. aureus*. De manera típica, la neumonía estafilocócica es secundaria a algún otro trastorno del pulmón, como influenza, aspiración o edema pulmonar. En localizaciones profundas, el organismo tiene la misma tendencia a producir abscesos destructivos localizados como lo hace en la piel. Con demasiada frecuencia, la contención es menos eficaz y se presenta una extensión con múltiples lesiones metastásicas. Pueden desarrollarse bacteriemia y endocarditis. Todas son infecciones graves que constituyen urgencias médicas agudas. En todas estas situaciones: diabetes, defectos leucocitarios o una reducción generalizada de las defensas del hospedador a causa de alcoholismo, malignidad, edad avanzada o terapia esteroide o citotóxica pueden ser factores predisponentes. Las infecciones graves

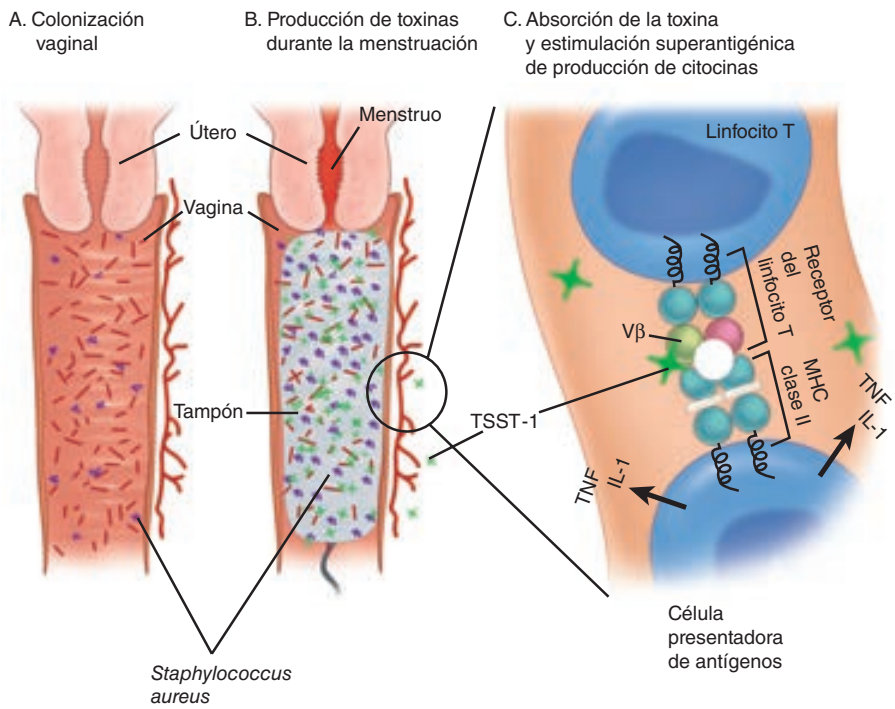


FIGURA 24-8. Patogénesis del síndrome de choque tóxico por estafilococo. A. La vagina se encuentra colonizada con flora normal y con una cepa de *Staphylococcus aureus* que contiene el gen c-1. **B.** Las condiciones con el uso del tampón facilitan el desarrollo de *S. aureus* y la producción de toxina del síndrome del choque tóxico (TSST-1), una toxina superantigénica estafilocócica. **C.** La toxina se absorbe desde la vagina y circula. Los efectos sistémicos pueden deberse al efecto directo de la toxina o a las citocinas liberadas por el mecanismo superantigénico. Se muestra a la toxina fijándose directamente con la porción Vβ del receptor del linfocito T y con el receptor del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II. Esta estimulación Vβ señala la producción de citocinas como interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF).

por *S. aureus*, incluyendo endocarditis, son en particular comunes en los farmacodependientes que utilizan métodos de inyección.

La osteomielitis aguda es principalmente una enfermedad por *S. aureus*

La neumonía y las lesiones en tejidos profundos son altamente destructivas

La propagación por bacteriemia y la endocarditis son más comunes en farmacodependientes

MANIFESTACIONES PROVOCADAS POR TOXINAS ESTAFILOCÓCICAS

Síndrome de la piel escaldada

El síndrome estafilocócico de la piel escaldada es el resultado de la producción de exfoliatina en una lesión estafilocócica que puede ser menor (p. ej., conjuntivitis). Se presentan eritema y descamación intraepidérmica en sitios remotos a partir de los que no se puede aislar *S. aureus* (**figura 24-7**). La enfermedad es más común en neonatos y niños menores de cinco años de edad. La cara, axilas e ingles son las primeras afectadas, pero el eritema, formaciones bulosas y descamación subsiguiente de capas epiteliales pueden extenderse a todo el cuerpo. Esta enfermedad de manera ocasional se presenta en adultos, en especial aquellos inmunocomprometidos. Versiones más leves de lo que probablemente sea la misma enfermedad son la escarlatina estafilocócica, en la que se presenta eritema sin descamación e impétigo buloso, en que ocurre una descamación localizada.

Descamación generalizada en neonatos ocasionada por cepas productoras de exfoliatina

Síndrome de choque tóxico

El síndrome de choque tóxico (TSS) se describió por primera vez en niños, pero llegó a la luz pública durante el inicio del decenio de 1980-1989 cuando se informó de cientos de casos de mujeres jóvenes que utilizaban tampones intravaginales. La enfermedad se caracteriza por fiebres elevadas, vómitos, diarrea, irritación faríngea y dolores musculares. Dentro de las siguientes 48 horas, puede progresar a un choque grave con evidencia de daños hepáticos y renales. Es posible que se desarrolle una erupción cutánea seguida de descamación a un nivel más profundo que en el síndrome de la piel escaldada. Por lo general, los cultivos de sangre resultan negativos. El brote disminuyó con la eliminación de ciertas marcas de tampones altamente absorbentes.

Síntomas iniciales son fiebre, vómitos, diarrea y dolores musculares

Pueden seguir choque y daños renales y hepáticos

Intoxicación alimenticia por estafilococo

La ingesta de alimentos contaminados con enterotoxinas estafilocócicas ocasiona vómitos y diarrea agudos dentro de una a cinco horas después. Hay postración pero por lo general no hay fiebre. La recuperación es veloz a excepción de ocasiones en que afecta a los ancianos y en personas que padecen de alguna otra enfermedad.

Vómito prominente sin fiebre

DIAGNÓSTICO

Los procedimientos de laboratorio que auxilian en el diagnóstico de infecciones por estafilococo son considerablemente sencillos. Las lesiones más agudas sin tratamiento contienen numerosos leucocitos polimorfonucleares y grandes números de cocos grampositivos en racimos. Los estafilococos crecen a lo largo de una noche en agar sangre incubado en forma aerobia. Las pruebas de catalasa y coagulasa que se llevan a cabo directamente a partir de las colonias son suficientes para su identificación. Están indicadas pruebas de susceptibilidad a antibióticos a causa de la resistencia emergente a diversos antimicrobianos, en especial *S. aureus* resistente a meticili-

na (MRSA). Las infecciones estafilocócicas profundas, como la osteomielitis y los abscesos profundos, representan problemas diagnósticos especiales en los casos en que no es posible aspirar o tomar muestras quirúrgicas de la lesión en forma directa. Por lo general, los cultivos de sangre son positivos en condiciones tales como artritis estafilocócica aguda, osteomielitis y endocarditis, pero lo son con menos frecuencia en el caso de infecciones localizadas como abscesos profundos.

Los métodos diagnósticos principales son la tinción de Gram y los cultivos

Se requieren aspirados y cultivos de sangre en el caso de infecciones profundas

TRATAMIENTO

La mayoría de los furúnculos y abscesos estafilocócicos superficiales se resuelven de manera espontánea sin terapias antimicrobianas. Aquellos más extensos, profundos o en órganos vitales requieren de una combinación de drenado quirúrgico y antimicrobianos para un desenlace óptimo. Las penicilinas y cefalosporinas son activas en contra de peptidoglucanos de la pared de *S. aureus* y varían en su susceptibilidad de inactivación por betalactamasas estafilocócicas. Aunque la penicilina G es el tratamiento de elección para las cepas susceptibles, las penicilinas resistentes a la penicilinasa (meticilina, nafcilina, oxacilina) y las cefalosporinas de primera generación se utilizan más comúnmente debido a la elevada resistencia a la penicilina (más de 80%). Para las cepas MRSA resistentes a estos medicamentos o en pacientes con hipersensibilidad a los betalactámicos, las alternativas son vancomicina, clindamicina o eritromicina. La sinergia entre antibióticos que afectan la pared celular y los aminoglucósidos se encuentra presente cuando el estafilococo es sensible a ambos tipos de sustancias. Estas combinaciones se utilizan con frecuencia en infecciones sistémicas extremas donde se necesita una acción bactericida efectiva y rápida, en particular en hospedadores comprometidos.

Las lesiones superficiales se resuelven de manera espontánea

Se utilizan betalactámicos resistentes a la penicilinasa en espera de pruebas de susceptibilidad

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Cuando la penicilina se introdujo al público general después de la Segunda Guerra Mundial, prácticamente todas las cepas de *S. aureus* eran altamente susceptibles. Desde entonces, la selección de cepas preexistentes capaces de producir una penicilinasa ha cambiado estas proporciones, al grado que 80 a 90% de los aislados actuales son resistentes a la penicilina. Los genes plásmidos codifican la penicilinasa, que actúa al abrir el anillo betalactámico, lo que hace que el fármaco sea incapaz de enlazarse con su blanco. ::: resistencia por desactivación enzimática, pág. 325, figura 23-10

La mayoría de las cepas de *S. aureus* son resistentes a la penicilina

La producción de penicilinasa se encuentra mediada por los plásmidos

Las alteraciones en el blanco betalactámico, las transpeptidasas del peptidoglucano (a menudo llamadas proteínas fijadoras de penicilina o PBP), son la base para la resistencia a la meticilina. Estas cepas MRSA también son resistentes a otras penicilinas resistentes a la penicilinasa tales como la oxacilina. El mecanismo más común es la adquisición de un gen (*mecA*) para una nueva transpeptidasa que tiene una afinidad reducida por los antibióticos betalactámicos, pero que aún puede llevar a cabo su función enzimática de entrecruzamiento del peptidoglucano. ::: resistencia por alteración del blanco pág. 325

Las cepas resistentes a la meticilina producen nuevas PBP

La incidencia de MRSA tiene una enorme variación geográfica. La mayoría de los hospitales estadounidenses informan de frecuencias de MRSA de 5 a 25%, pero están aumentando los brotes y se han informado tasas de resistencia de 50% en otros países. En general, se llevan a cabo pruebas con meticilina u oxacilina bajo condiciones técnicas que facilitan la detección de lo que pueda ser una pequeña subpoblación resistente y los resultados se extrapolan a otros fármacos relevantes. Por ejemplo, la resistencia a la oxacilina se considera prueba de resistencia a la meticilina, nafcilina, dicloxacilina y a todas las cefalosporinas. Se han desarrollado métodos para la detección directa del gen *mecA* pero aún no resultan prácticos para uso generalizado. A menudo se utiliza la vancomicina para tratar infecciones graves con MRSA. La reciente emergencia de un *S. aureus* con una susceptibilidad disminuida a la vancomicina aún no es usual, pero provoca gran preocupación. Para aquellas cepas que son resistentes tanto a la meticilina como a la vancomicina, la daptomicina es una nueva alternativa.

Las tasas de MRSA son variables, pero están en aumento

La detección de MRSA requiere de condiciones especiales

El uso de vancomicina contra el MRSA está bajo amenaza

PREVENCIÓN

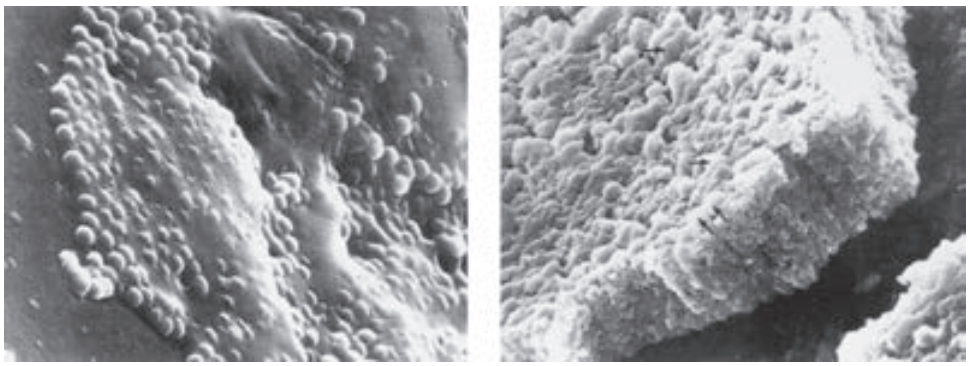
En pacientes sujetos a infecciones recurrentes como furunculosis crónica, las medidas de prevención están dirigidas a controlar la reinfección y, de ser posible, eliminar el estado de portación. Las prendas o la ropa de cama que puedan ocasionar reinfección se deben lavar en seco o a temperaturas lo bastante altas (70 °C o más) como para destruir el estafilococo. En los adultos, el uso de jabones de clorhexidina o hexaclorofeno para bañarse y lavarse aumenta la actividad bactericida de la piel. En tales individuos, o en personas que se ha encontrado son fuentes de un brote, la portación de las narinas anteriores se puede reducir y a menudo eliminar mediante la combinación de cremas nasales que contengan antimicrobianos tópicos (mupirocina, neomicina y bacitracina) y terapia oral con antimicrobianos que se concentran en los fagocitos y en las secreciones nasales (p. ej., rifampicina o ciprofloxacino). Normalmente, los intentos por reducir la portación nasal de forma más general entre el personal médico de alguna institución resultan infructuosos y alientan el reemplazo de cepas susceptibles con cepas multirresistentes. ::: clorhexidina, hexaclorofeno, pág. 43

Los jabones antiestafilocócicos bloquean la infección

La eliminación de la portación nasal es muy difícil

La quimioprofilaxis es eficaz en procedimientos quirúrgicos tales como reemplazos de cadera y de válvulas cardiacas, en que una infección por estafilococos puede tener consecuencias devastadoras. La meticilina, una cefalosporina o vancomicina administradas durante la cirugía y hasta poco tiempo después de la misma pueden reducir la posibilidad de infección intraoperatoria al tiempo que minimizan el riesgo de sobreinfección asociada con periodos más prolongados de administración de antibióticos.

La quimioprofilaxis durante cirugías de alto riesgo resulta eficaz



A B

FIGURA 24-9. Limo estafilocócico coagulasa-negativo. A. Se muestran cocos de *S. epidermidis* adheridos a la superficie de un catéter de plástico y que empiezan a producir un limo extracelular polisacárido. **B.** Después de 48 horas, las bacterias se alojan firmemente en el glucocáliz limoso. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Estafilococos coagulasa-negativos

Aparte de *S. aureus*, hay más de 30 especies de estafilococos. En la práctica médica, las 15 especies que se han aislado a partir de infecciones humanas en forma típica se agrupan juntas por una característica negativa: la incapacidad para producir coagulasa. Estos estafilococos coagulasa negativos (ECN) tampoco producen toxina α, exfoliatina ni ninguna de las toxinas StaphSAg. Se ha mostrado que tienen adhesinas superficiales y la capacidad de producir biopelículas polisacáridas extracelulares. Con mucho, la especie más común de ECN aislada a partir de infecciones humanas es *S. epidermidis,* y *S. saprophyticus* es una importante causa de infecciones del tracto urinario. Los laboratorios clínicos rara vez diferencian nuevas especies a partir de aislados de ECN, aunque a menudo se utiliza una prueba sencilla (resistencia a la novobiocina) para distinguir entre *S. saprophyticus* y otros aislados urinarios.

ENFERMEDAD POR ECN

Staphylococcus epidermidis y muchas otras especies de ECN son comensales normales de la piel, narinas anteriores y conductos auditivos de los humanos. Sus grandes cantidades y distribución generalizada provocan la contaminación común de muestras recolectadas de la piel o a través de la misma. En el pasado, rara vez producían infecciones significativas, pero con el creciente uso de catéteres y dispositivos protésicos implantados, han surgido como agentes importantes de infecciones adquiridas en entornos hospitalarios. Los pacientes inmunosuprimidos o neutropénicos, así como los neonatos prematuros, se han visto especialmente afectados.

Colonizadores comunes de la piel

Comúnmente colonizan dispositivos médicos implantados

Estos organismos pueden contaminar los dispositivos protésicos durante su implantación, colonizarlos durante una bacteriemia subsiguiente o acceder a la luz de derivaciones y catéteres al desconectarlos o manipularlos de manera temporal. El desenlace de la contaminación bacteriana se determinará por la capacidad del microbio para adherirse a la superficie del cuerpo extraño y multiplicarse sobre el mismo. Resulta esencial para este proceso la capacidad de estas especies para formar una **biopelícula** polisacárida extracelular viscosa. La adherencia inicial se facilita por la naturaleza hidrofóbica de los polímeros sintéticos que se utilizan en la fabricación de dispositivos médicos, de las proteínas de superficie y del polisacárido mismo. A medida que se expande, esta biopelícula proporciona adhesión adicional, engloba a la totalidad de la población bacteriana (**figura 24-9**) y funge como barrera en contra de los fármacos antimicrobianos y los mecanismos de defensa del hospedador.

La producción de biopelículas de polisacáridos aumenta su adhesión y supervivencia

Las circunstancias antes mencionadas se encuentran de manera casi exclusiva en hospitales y otras instalaciones médicas. El dispositivo más comúnmente colonizado es el catéter intravenoso, pero el mismo mecanismo se aplica a cualquier dispositivo implantado como derivaciones para líquido cefalorraquídeo y válvulas cardiacas artificiales. De manera típica, la enfermedad resultante es de baja intensidad con poco más que levante sospecha que una fiebre que sube lentamente. *S. aureus* también puede producir biopelículas y, aunque es un colonizador menos frecuente de dispositivos médicos, es probable que produzca un curso más agresivo e infecciones metastásicas. La extirpación del dispositivo contaminado es la única manera segura de evitar este tipo de complicaciones.

Se presenta colonización de catéteres, derivaciones y válvulas artificiales

La biología de la infección por *S. saprophyticus* es completamente distinta. Su hábitat usual es el tracto gastrointestinal y, a partir de dicha localización, el organismo obtiene acceso al tracto urinario. Entre mujeres sexualmente activas, *S. saprophyticus* es secundario únicamente a *Escherichia coli* como causa de infección aguda del tracto urinario. Es posible que este proceso se vea auxiliado por las adhesinas superficiales a las células del epitelio urinario, así como por la producción de ureasa. Así, aunque otros ECN ocasionan infecciones entre pacientes hospitalizados comprometidos, *S. saprophyticus* produce infecciones adquiridas dentro de la comunidad en mujeres por demás sanas.

S. saprophyticus produce infecciones urinarias

La interpretación de cultivos en los que se desarrolla *S. saprophyticus* es difícil. En la mayoría de los casos, el hallazgo se puede atribuir a la contaminación cutánea durante la recolección de la muestra. La

presencia de cantidades al menos moderadas de organismos o de aislados repetidos de un mismo sitio sustenta la probabilidad de infección más que de contaminación cutánea. Las muestras recolectadas en forma directa de catéteres y derivaciones típicamente exhiben grandes cantidades de estafilococos. La mayoría de los estafilococos coagulasa-negativos que se encuentran en la actualidad son resistentes a la penicilina y muchos también a la meticilina. La resistencia a múltiples antimicrobianos normalmente activos en contra de cocos gramnegativos es más común que en el caso de *S. aureus*. Es muy difícil erradicar los estafilococos coagulasa-negativos de dispositivos protésicos y tejidos asociados por medio de quimioterapia sola a menos de que también se retire el dispositivo.

Los positivos repetidos sugieren infección

Es común la resistencia múltiple a antimicrobianos

ESTUDIO DE CASO

REPERCUSIONES DE UNA CAÍDA DE BICICLETA

Un varón de 14 años de edad se presenta con antecedentes de tres días de vómitos, diarrea, irritación de garganta, dolor de cabeza, debilidad y fiebre. Su temperatura es de 39.9 °C. Exhibía inflamación faríngea y su presión arterial era de 60/0 mmHg supino e imposible de obtener en posición sentada. Los hallazgos iniciales de laboratorio incluyeron un conteo de leucocitos de 13 600/ml con una desviación pronunciada a la izquierda (es decir, muchas formas inmaduras), nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 24 mg/dL (normal hasta 15 mg/dl) y general de orina anormal con 20 a 30 leucocitos y 8 a 10 eritrocitos por campo.

Se le trató con grandes volúmenes de líquidos intravenosos y con penicilina; su presión arterial aumentó, pero presentó episodios múltiples de desorientación y se desarrolló eritrodermia difusa. Al ingresarlo, se había notado una pequeña herida encostrada sobre el dorso del pie izquierdo (resultado de un accidente de bicicleta una semana antes); 45 horas después, la lesión se tornó roja, caliente y pustular, y se presentó inflamación y dolor en un ganglio linfático femoral izquierdo. Un cultivo de la pústula mostró *S. aureus* coagulasa-positivo resistente a la penicilina. Diversos cultivos de sangre y frotis faríngeos tomados antes de la terapia con antibióticos habían resultado negativos. El paciente mejoró con terapia de cefalexina. Presentó descamación extensa en las palmas de las manos y plantas de los pies dos semanas después de su alta.

PREGUNTAS

¿Cuál de las siguientes es la principal responsable de la naturaleza de la lesión del pie de este muchacho?

A. Coagulasa
B. Catalasa
C. Toxina superantigénica (StaphSAg)
D. Exfoliatina
E. Toxina α

La hipotensión y BUN elevada del paciente probablemente se deben a la acción de:

A. Toxina α
B. Citocinas
C. Peptidoglucano
D. Catalasa
E. Exfoliatina

Es probable que la descamación de la piel se deba a la acción de:

A. Exfoliatina
B. Coagulasa
C. Toxina superantigénica (StaphSAg)
D. Penicilina
E. Proteína fijadora de fibronectina (FnBP)

El cultivo de sangre fue negativo. ¿Cuál es la mejor explicación para esto?

A. La penicilina pudo haber provocado un falso negativo
B. Debe haber habido un problema con la toma de sangre
C. El laboratorio debe haber cometido un error
D. Esto es típico en el TSS estafilocócico. Sólo es necesario que circule la StaphSAg

RESPUESTAS

1(E), **2**(B), **3**(C), **4**(D)

CAPÍTULO 25

Estreptococos y enterococos

La escarlatina me asombra y va más allá de mis propósitos.
La dejo para homicidas profesionales y reconocidos.

—Sydney Smith, 1833

Las bacterias del género *Streptococcus* son cocos grampositivos dispuestos de manera típica en cadenas. Además de los miembros relativamente inocuos de la flora bucofaríngea, el género incluye tres de los patógenos más importantes de los seres humanos. El estreptococo del grupo A (*S. pyogenes*) es la causa de la faringitis estreptocócica, que puede conducir a escarlatina, fiebre reumática y cardiopatía reumática; la capacidad de algunas cepas para producir infecciones catastróficas en los tejidos profundos condujo a los tabloides británicos a darle el sangriento nombre de "bacteria come carne". El estreptococo del grupo B (*S. agalactiae*) es la causa más común de septicemia en los recién nacidos y el neumococo (*S. pneumoniae*) es una de las principales causas de neumonía y meningitis en personas de todas las edades.

ESTREPTOCOCOS

Características del grupo

MORFOLOGÍA

Los estreptococos se tiñen con las tinciones comunes y demuestran células cocales que en general son más pequeñas y con una apariencia más ovalada que los estafilococos. En general están dispuestas en cadenas con células ovales que se tocan una a otra, debido a que se dividen en un plano y tienden a permanecer unidas (**figura 25-1**). La longitud puede variar desde un solo par hasta cadenas continuas de más de 30 células, dependiendo de la especie y de las condiciones de desarrollo. Los estreptococos importantes en un sentido médico no son acidorresistentes, no forman esporas y carecen de motilidad. Algunos miembros forman cápsulas compuestas de complejos de polisacárido o ácido hialurónico.

Son células ovaladas dispuestas en cadenas donde se adhieren unas con otras

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y DE CULTIVO

Los estreptococos crecen mejor en medios enriquecidos en condiciones aerobias y anaerobias (facultativas). Se prefiere el agar sangre debido a que satisface las necesidades de crecimiento y también sirve como un indicador de los patrones de hemólisis. Las colonias son pequeñas y abarcan desde un tamaño equivalente a la punta de una aguja hasta 2 mm de diámetro y es posible que estén rodeadas por una zona donde se han hemolizado los eritrocitos suspendidos en el agar. Cuando la zona está clara, este estado se denomina **betahemólisis** (**figura 25-2**). Cuando la zona es nebulosa con una decoloración verdosa del agar, recibe el nombre de **alfahemólisis**. Los estreptococos son metabólicamente activos y degradan a diversos carbohidratos, proteínas y aminoácidos. La fermentación de la glucosa produce ácido láctico en su mayoría. En contraste con los estafilococos, los estreptococos son negativos a la catalasa.

La betahemólisis es clara
La alfahemólisis produce un color verdoso en agar sangre
Son negativos a la catalasa

CLASIFICACIÓN

A principios del siglo xx, una clasificación basada en hemólisis y pruebas bioquímicas era suficiente para asociar algunas especies de

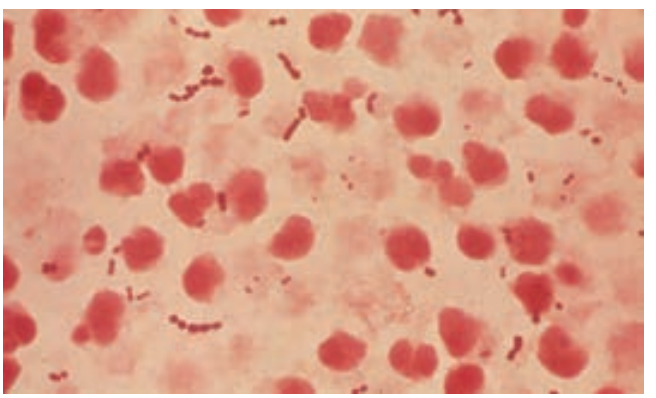


FIGURA 25-1. Tinción de Gram de estreptococos del grupo A (GAS). Observe la cadena de cocos ovalados unidos extremo a extremo. (Reimpresa con autorización de Schering Corporation, Kenilworth, NJ, propietario de los derechos de autor. Derechos reservados.)

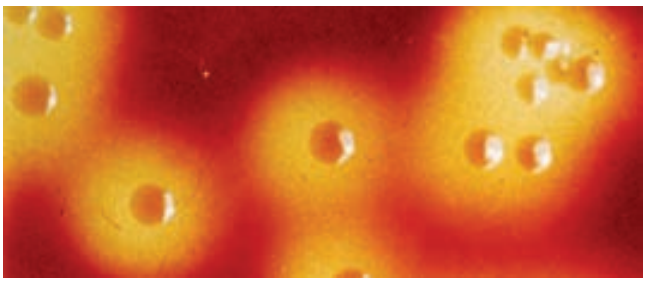


FIGURA 25-2. Betahemólisis. Las colonias de estreptococos del grupo A (GAS) en placas de agar sangre están rodeadas de una zona completamente clara de los eritrocitos suspendidos en agar. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE J, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

estreptococos con infecciones en humanos y animales. Rebecca Lancefield, quien demostró un antígeno carbohidrato en extractos de la pared celular de los estreptococos betahemolíticos, dio una base más sólida a esta taxonomía. Sus estudios formaron una clasificación por serogrupos (p. ej., A, B, C), cada uno de los cuales se correlaciona en general con las especies establecidas antes. Posteriormente se descubrió que algunos estreptococos no hemolíticos tenían los mismos antígenos de la pared celular. A lo largo de los años se ha vuelto evidente que la posesión de uno de los antígenos de Lancefield define un segmento particularmente virulento del género estreptococo, sin importar los patrones hemolíticos. Éstos se denominan **estreptococos piógenos** y en el ambiente médico se les conoce más ahora por la letra asignada por Lancefield que por los antiguos nombres de las especies. Los pediatras reconocen de inmediato GBS como las siglas del estreptococo grupo B, pero quizá se confundan si se emplea su nombre formal, *Streptococcus agalactiae* (**cuadro 25-1**).

Los antígenos de Lancefield son carbohidratos de la pared celular

La presencia de antígenos de Lancefield define a los estreptococos piógenos

Para fines prácticos, el tipo de hemólisis y ciertas reacciones bioquímicas siguen siendo válidos para el reconocimiento inicial y presunta clasificación de los estreptococos, al igual que como una indicación de las pruebas taxonómicas que se llevarán a cabo de manera posterior. De este modo, la betahemólisis indica que la cepa tiene uno de los antígenos de los grupos de Lancefield, pero algunas de las cepas o grupos positivos para estos antígenos quizá sean alfahemolíticos o incluso no hemolíticos. En nuestro caso, los estreptococos se clasifican del siguiente modo: (1) estreptococos piógenos (grupos de Lancefield); (2) neumococos y (3) *viridans* y otros estreptococos (cuadro 25-1).

La hemólisis es una guía práctica para clasificación

Sólo los estreptococos piógenos son betahemolíticos

Estreptococos piógenos

De los muchos grupos de Lancefield, aquellos que se aíslan con más frecuencia en los humanos son los A, B, C, F y G. De ellos, el grupo A (*S. pyogenes*) y B (*S. agalactiae*) son las causas más comunes de enfermedades graves. El carbohidrato del grupo D se encuentra en el género *Enterococcus*, que solía estar clasificado entre los estreptococos.

Los estreptococos de los grupos A y B son la causa más común de enfermedades

Neumococos

Esta categoría contiene una sola especie, *S. pneumoniae*, por lo general denominada neumococo. Su característica distintiva es la presencia de una cápsula formada por polímeros polisacáridos que varían en cuanto a especificidad antigénica. Se han definido más de 90 inmunotipos capsulares. Aunque la pared celular del neumococo comparte algunos antígenos comunes con otros estreptococos, no posee ninguno de los antígenos grupales de Lancefield. *S. pneumoniae* es alfahemolítico.

Los neumococos tienen una cápsula de antígenos polisacáridos

Viridans y otros estreptococos

Los estreptococos *viridans* son alfahemolíticos y carecen tanto de los antígenos carbohidratos de grupo de los estreptococos piógenos como de los polisacáridos capsulares del neumococo. El término abarca varias especies que incluyen a *S. salivarius* y a *S. mitis*. Los estreptococos *viridans* son miembros de la flora bucal normal de los humanos. Rara vez demuestran cualidades invasivas. Es posible encontrar una variedad de otros estreptococos, que carecen de las características de los estreptococos piógenos o de los neumococos; éstos se clasificarían junto con el grupo *viridans*, excepto que no son alfahemolíticos. En general, tales cepas reciben términos descriptivos como estreptococos no hemolíticos o estreptococos microaerófilos. Se les ha estudiado con menos detalle, pero en general tienen el mismo comportamiento biológico que los estreptococos *viridans*.

Los *viridans* y las especies no hemolíticas carecen de las cápsulas o antígenos de Lancefield

Estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*)

Bacteriología

MORFOLOGÍA Y DESARROLLO

Es típico que los estreptococos del grupo A (GAS) colonicen en las lesiones purulentas o caldos de cultivo como células esféricas u ovoides en cadenas de longitud corta a media (4 a 10 células). En las placas de agar sangre, en general, las colonias son compactas, pequeñas y están rodeadas por una zona de 2 a 3 mm de betahemólisis (figura 25-2), que se observa con facilidad y que está demarcada de manera evidente. La betahemólisis es producida por cualquiera de dos hemolisinas, la **estreptolisina S** y la **estreptolisina O**, que presenta labilidad ante el oxígeno; la mayoría de las cepas del grupo A producen ambas hemolisinas. Las cepas que carecen de estreptolisina S sólo son betahemolíticas en condiciones anaerobias, debido a que la estreptolisina O restante no se activa en presencia del oxígeno. Esta característica tiene importancia práctica porque tales cepas se pasarían por alto si los cultivos sólo se incubaran en forma aeróbica.

Las estreptolisinas S u O causan betahemólisis

En forma aeróbica, sólo se activa la estreptolisina S

ESTRUCTURA

La estructura del GAS se ilustra en la **figura 25-3.** La pared celular está construida como una matriz de peptidoglucano que proporciona rigidez, como en otras bacterias grampositivas. Dentro de esta matriz se encuentra el antígeno carbohidrato del grupo que, por

CUADRO 25-1 Clasificación de estreptococos y enterococos

		PRINCIPALES ANTÍGENOS/ESTRUCTURAS					
GRUPO/ESPECIE	**TÉRMINO COMÚN**	**HEMÓLISIS**	**PARED CELULAR DE LANCEFIELD**	**PROTEÍNA DE SUPERFICIE**	**CÁPSULA**	**FACTORES DE VIRULENCIA**	**ENFERMEDAD**
Estreptococos							
Piógenos							
Streptococcus pyogenes	Estreptococo grupo A (GAS)	β	A	Proteína M (80+)	Ácido hialurónico	Proteína M, ácido lipoteicoico, exotoxinas estreptocócicas pirógenas, estreptolisina O, estreptocinasa	Faringitis estreptocócica, impétigo, infecciones piógenas, choque tóxico, fiebre reumática, glomerulonefritis
S. agalactiae	Estreptococo grupo B (GBS)	β, –	B	–	Ácido siálico (9)	Cápsula	Septicemia neonatal, meningitis, infecciones piógenas
S. equi		β	C	–	–	–	Infecciones piógenas
S. bovis		–, α	D	–	–	–	Infecciones piógenas
Otras especies		β, α, –	E-W	–	–	–	Infecciones piógenas
Neumococos							
S. pneumoniae	Neumococo	α	–	Proteína fijadora de colina	Polisacárido (90+)	Cápsula, neumolisina, neuraminidasa	Pulmonía, meningitis, otitis media, infecciones piógenas
Viridans y no hemolíticos							
S. sanguis		α	–	–	–	–	Baja virulencia, endocarditis
S. salivarius		α					Baja virulencia, endocarditis
S. mutans		α	–	–			Caries dental
Otras especies		α, –	–	–	–	–	Baja virulencia, endocarditis
Enterococos							
Enterococcus faecalis	Enterococo	–, α	D	–	–	–	Vías urinarias, infecciones piógenas
E. faecium	Enterococo	–, α	D	–	–	–	Vías urinarias, infecciones piógenas
Otras especies		–, α	D,–	–	–	–	Vías urinarias, infecciones piógenas

definición, está presente en todos los GAS. Varias otras moléculas, como la proteína M y el ácido lipoteicoico (LTA), se adhieren a la pared celular, pero se extienden más allá, a menudo en asociación con los pelos similares a vellosidades. Los GAS se dividen en más de 100 serotipos con base en diferencias antigénicas en la proteína M. Algunas cepas tienen una cápsula superpuesta de ácido hialurónico no antigénico. ::: pared celular grampositiva, pág. 270

La pared contiene antígeno de grupo con múltiples moléculas superficiales extendidas

Proteína M

La proteína M en sí misma es una molécula fibrilar enrollada en espiral (**figura 25-4**) similar en estructura a la miosina. Su extremo terminal carboxilo está enraizado en el peptidoglucano de la pared celular y las regiones de la terminación amino se extienden más allá de la superficie. La especificidad de los múltiples serotipos de proteína M están determinados por variaciones en la secuencia de amino de la porción aminoterminal de la molécula. Debido a su ubicación expuesta, esta parte de la proteína M también es la que está más disponible a la vigilancia del sistema inmunitario. La parte media de la molécula es menos variable y algunas regiones de la terminación carboxilo se conservan en muchos tipos M.

Existe cada vez más evidencia de que algunas de las muchas funciones biológicas conocidas de la proteína M se pueden asignar a dominios específicos de la molécula. Esto incluye tanto la antigenicidad como la capacidad para enlazar otras moléculas como el fibrinógeno, factor sérico H e inmunoglobulinas. Existen más de 80 inmunotipos de proteína M, que son la base para un sistema de subtipificación de los estreptococos del grupo A.

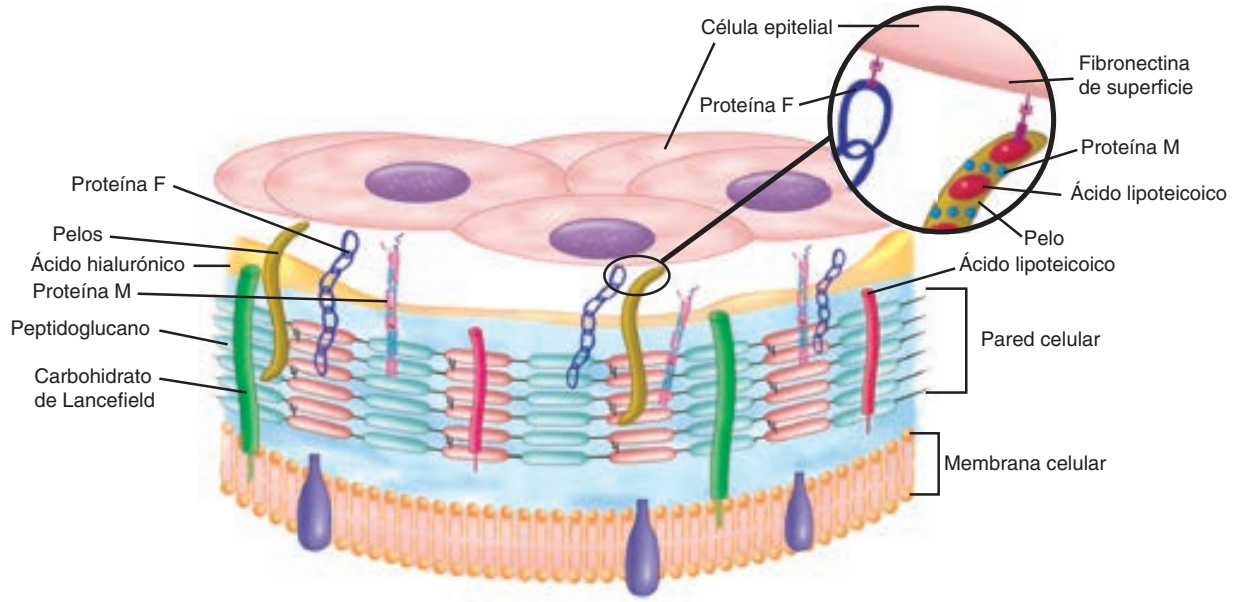


FIGURA 25-3. Estructura antigénica de los estreptococos del grupo A y adhesión a una célula epitelial. En el diagrama se muestra la ubicación del peptidoglucano y los carbohidratos antigénicos de Lancefield en la pared celular. La proteína M y el ácido lipoteicoico se asocian con la superficie celular y los pelos. El ácido lipoteicoico y la proteína F median en enlace con la fibronectina de la superficie hospedadora.

La estructura enrollada en espiral es similar a la miosina
La antigenicidad y la función difieren en los dominios de la molécula
Existen más de 80 serotipos de proteína M

■ Otras moléculas de superficie

Se han descrito varias proteínas superficiales con base en su semejanza con la proteína M y alguna capacidad única de fijación. De éstas, la **proteína F** y el **LTA**, que enlazan la fibronectina, se encuentran expuestos en la superficie de los estreptococos (figura 25-3) y pueden tener una función en la patogénesis. La proteína fijadora de IgG tiene la capacidad de enlazar la porción Fc de los anticuerpos de manera muy similar a la proteína de los estafilococos. En principio, esto puede interferir con la opsonización al crear un recubrimiento de moléculas de anticuerpos sobre la superficie estreptocócica que están colocadas "en sentido contrario". Es posible que los GAS tengan una **cápsula de ácido hialurónico**, que es un polímero que contiene unidades repetidas de ácido glucurónico y *N*-acetilglucosamina.
::: ácido lipoteicoico (LTA), pág. 271
La proteína F y el LTA enlazan la fibronectina
Es posible que cuenten con una cápsula de ácido hialurónico

PRODUCTOS EXTRACELULARES CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

■ Estreptolisina O

La estreptolisina O es una citotoxina formadora de poros, que lisa a los leucocitos, células tisulares y plaquetas. La toxina se inserta en forma directa dentro de la membrana celular de las células hospedadoras, formando poros transmembranosos de una manera similar al complemento y a la toxina α del estafilococo. La estreptolisina O es antigénica y la cuantificación de anticuerpos específicos es la base para una prueba serológica denominada antiestreptolisina O (ASO). ::: toxinas formadoras de poros, pág. 305
La estreptolisina es formadora de poros y antigénica

■ Toxinas superantigénicas del estreptococo

De la misma manera que en *Staphylococcus aureus*, cerca de 10% de los GAS producen un tipo de exotoxina cuyo principal efecto biológico ocurre a través del mecanismo de superantígeno (SAg). A lo largo de muchos decenios, estas toxinas han recibido varios nombres vinculados con su asociación con la **escarlatina** (toxina eritrogénica) y con el choque tóxico estreptocócico (exotoxinas piógenas estreptocócicas [Spe]). Como ocurre con *S. aureus*, existen varias proteínas diferentes en sentido antigénico (SpeA, SpeB y así sucesivamente). Debido a que los SAg de los estafilococos y estreptococos tienen una estructura de aminoácidos y una actividad biológica similares, en este libro se les denomina **StaphSAg** y **StrepSAg**. Los StrepSAg tienen múltiples efectos, incluyendo fiebre, exantema (escarlatina), proliferación de linfocitos T, supresión de linfocitos B y aumento en la sensibilidad a las endotoxinas. La mayoría de estas acciones se deben a la liberación de citocina a través del mecanismo superantigénico. ::: exotoxina superantigénica, pág. 306
Algunas cepas producen StrepSAg
StrepSAg y StaphSAg son superantígenos

■ Otros productos extracelulares

La mayoría de las cepas de GAS producen varios otros productos extracelulares que incluyen **estreptocinasa**, **hialuronidasa**, nucleasas y una **peptidasa C5a**. La peptidasa C5a es una enzima que degrada el componente C5a del complemento, el principal factor que atrae a los fagocitos a los sitios de depósito del complemento. Es probable que las acciones enzimáticas de los otros productos repre-

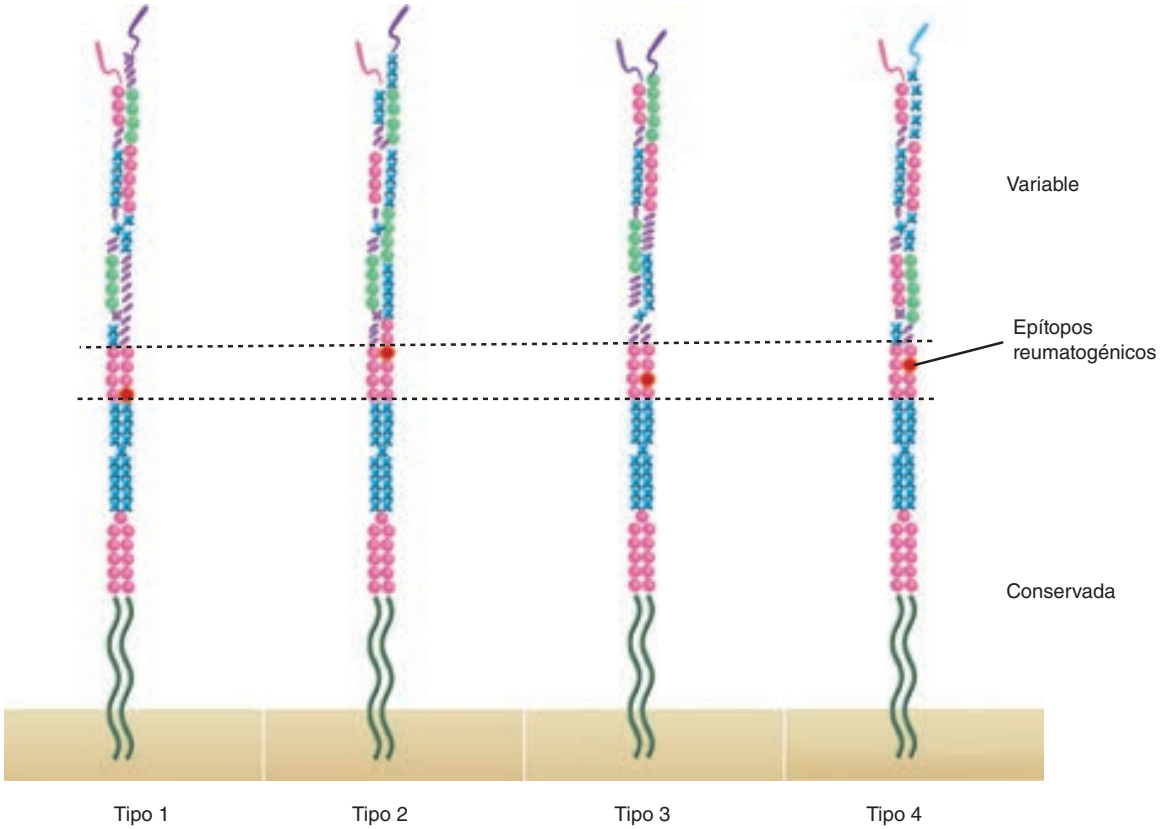


FIGURA 25-4. Proteína M. Se presenta la estructura enrollada en espiral de la proteína M para cuatro serotipos hipotéticos. Las partes más variables de la molécula se orientan al exterior y proporcionan el efecto antifagocítico y especificidad serológica para cada tipo. Las porciones conservadas se enraízan en la pared celular y son homólogas en estructura. Los cuatro tipos contienen epítopos que pueden estimular las reacciones cruzadas inmunitarias que se observan en la fiebre reumática.

senten cierta función en el daño hístico o en la propagación, pero dichas funciones no se han definido. Algunos son antigénicos y han sido la base de las pruebas serológicas. La estreptocinasa causa lisis de los coágulos de fibrina por medio de la conversión del plasminógeno del plasma normal a la proteasa plasmina.

La peptidasa C5a degrada el complemento

La estreptocinasa convierte el plasminógeno en plasmina

Enfermedad por estreptococo del grupo A

CÁPSULA CLÍNICA

Los estreptococos del grupo A son la causa de la "faringitis estreptocócica", inflamación aguda de la faringe y las amígdalas que incluye fiebre y dolor al deglutir. Las infecciones en piel y tejidos blandos van desde diminutas pústulas cutáneas denominadas impétigo hasta enfermedad tóxica e invasiva grave que puede ser fatal en cuestión de días. Además de las infecciones agudas, los GAS son responsables de padecimientos inflamatorios que no son infecciones directas, pero que representan estados en los que la respuesta inmunitaria a los antígenos estreptocócicos causa daño a los tejidos del hospedador. La fiebre reumática aguda es una inflamación febril prolongada de los tejidos conjuntivos, que se repite después de la aparición de cada faringitis estreptocócica subsiguiente. Los episodios repetidos causan cicatrización permanente de las válvulas cardiacas. La glomerulonefritis aguda es una enfermedad insidiosa que se presenta con hipertensión, hematuria, proteinuria y edema debido a inflamación del glomérulo renal.

EPIDEMIOLOGÍA

Faringitis

Los estreptococos del grupo A son la causa bacteriana más común de faringitis en niños entre 5 y 15 años. La transmisión ocurre de persona a persona debido a las grandes gotas producidas por las personas infectadas durante la tos, estornudos o, incluso, durante la conversación (**figura 25-5**). Esta transmisión por gotas es más eficiente a corta distancia (61 centímetros a 1.52 metros), que es la que existe en las interacciones sociales que ocurren comúnmente en familias y escuelas, en particular durante los meses de otoño e invierno. Los portadores asintomáticos (menos de 1%) pueden ser la fuente de GAS, en particular si existe colonización en la nariz al igual que en la garganta.

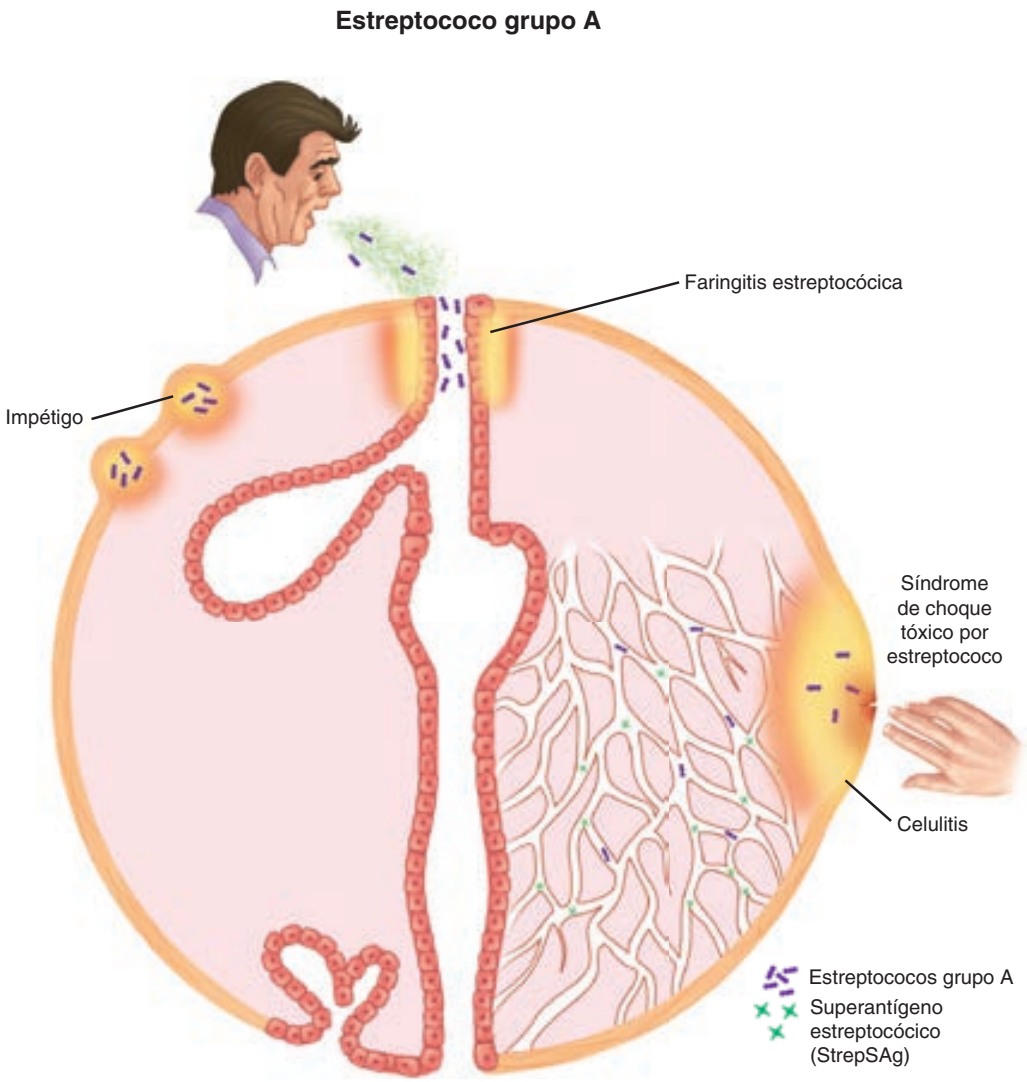


FIGURA 25-5. Sinopsis de enfermedades por estreptococos del grupo A (GAS). Las principales fuentes de infección son las gotas respiratorias o el contacto directo con la piel. El impétigo es producido por traumatismos menores, como picaduras de insectos, en piel colonizada de manera transitoria por GAS. En el choque tóxico por estreptococos, los GAS productores de StrepSAg en una lesión superficial se propagan al torrente sanguíneo. Observe que tanto la toxina como la bacteria circulan en la sangre.

Aunque los GAS sobreviven algún tiempo en las secreciones secas, las fuentes ambientales y fomites no son medios importantes de contagio. A menos que se trate el padecimiento, los organismos persisten de 1 a 4 semanas después de que han desaparecido los síntomas.

Es la causa bacteriana más común de faringitis

Ocurre por dispersión de gotas a corta distancia provenientes de nariz y garganta

Impétigo

El impétigo ocurre cuando la colonización cutánea transitoria por GAS se combina con traumatismos menores como picaduras de insectos. Las pequeñas pústulas en la piel se dispersan en forma local debido al rascado y a otros sitios por contacto directo o fomites compartidos como toallas. El impétigo es más común en los meses de verano, cuando existen más picaduras de insectos y cuando el nivel general de higiene es bajo. Los GAS que poseen proteína M y que se asocian más a menudo con el impétigo son diferentes de aquellos que causan infección respiratoria.

La colonización cutánea además de una lesión conduce a impétigo

Infecciones en heridas y fiebre puerperal

Los GAS, que alguna vez fueron la principal causa de infecciones en heridas posoperatorias y de la fiebre puerperal, conservan su potencial, pero las condiciones que favorecen estos padecimientos son menos comunes ahora en los países desarrollados. Como con los estafilococos, la transmisión de un paciente a otro es por las manos de los médicos y de otros asistentes de salud que no siguen las prácticas recomendadas de lavado de manos. Es posible que los organismos se transfieran de otro paciente o que provengan de los mismos trabajadores de la salud.

Los brotes en hospitales se asocian con los portadores

Síndrome de choque tóxico por estreptococos

Desde finales del decenio de 1980-1989, una forma invasiva grave de infección de los tejidos blandos debida a GAS apareció con una frecuencia cada vez mayor en todo el mundo. El progreso rápido hasta la muerte en sólo unos cuantos días ocurría en personas antes sanas, como el creador de los *Muppets*, Jim Henson, famoso por su

programa *Plaza Sésamo*. Las características sobresalientes de estas infecciones son el compromiso de múltiples órganos, que sugiere una toxina, y la invasión rápida con propagación al torrente sanguíneo y órganos distantes. Las características tóxicas, junto con el descubrimiento de que casi todos los aislados producen StrepSAg, condujeron a denominar este síndrome como **síndrome de choque tóxico por estreptococos (STSS)**.

El STSS puede ser fatal en personas sanas
Las cepas producen StrepSAg

Secuelas de la infección por estreptococo

La asociación entre los GAS y la enfermedad inflamatoria denominada **fiebre reumática aguda** (FRA) se basa en estudios epidemiológicos que relacionan la faringitis por estreptococos del grupo A, las características clínicas de la fiebre reumática y respuestas inmunitarias aumentadas hacia los productos estreptocócicos. La FRA no es posterior a infección cutánea o de otros sitios no respiratorios asociada con GAS. Aunque algunos tipos M son más "reumatogénicos", no es adecuado definir de antemano el riesgo. El abordaje general es que las recurrencias de FRA pueden activarse por infección con cualquier GAS. Las lesiones cardiacas producidas por recurrencias de FRA conducen a **cardiopatía reumática**, una de las principales causas de cardiopatía en todo el mundo. Aunque la FRA ha disminuido en países desarrollados, el resurgimiento en la forma de pequeños brotes regionales comenzó a finales del decenio de 1980-1989. Estos brotes se relacionan con niños de nivel socioeconómico más alto que los previamente asociados con FRA, al igual que con un cambio en los tipos M prevalecientes. Se desconoce la base subyacente para este resurgimiento. En contraste, la FRA es endémica en muchos países en desarrollo, en particular en África, Medio Oriente, India y Sudamérica.

La FRA es una secuela de infección respiratoria, no cutánea
La cardiopatía reumática es producida por FRA recurrente

La glomerulonefritis posestreptocócica puede ser consecuencia de infección respiratoria o cutánea por GAS, y sólo están implicadas ciertas cepas "nefritogénicas". Es más común en climas templados, donde las picaduras de insectos conducen a impétigo. El periodo latente promedio entre la infección y la glomerulonefritis es de 10 días a partir de una infección respiratoria, pero en general es de aproximadamente tres semanas en casos de infección cutánea. Las cepas nefritogénicas se limitan a unos cuantos tipos M y parecen haber disminuido en años recientes.

La glomerulonefritis es consecuencia de infección respiratoria o cutánea
Sólo están implicadas las cepas nefritogénicas

PATOGÉNESIS

Infecciones agudas

Como ocurre con otros patógenos, la adhesión a superficies de mucosa es un paso crucial en el inicio de la enfermedad (**figura 25-6**). Junto con los pelos, se han descrito una docena de adhesinas específicas que facilitan la capacidad del estreptococo del grupo A para adherirse a las células epiteliales de nasofaringe, piel, o ambas. De éstas, las más importantes son la proteína M, el LTA y la proteína F. En la nasofaringe, los tres parecen estar implicados en mediar la fijación a los sitios de enlace de ácidos grasos en la glucoproteína fibronectina que cubre la superficie de las células epiteliales. El

FIGURA 25-6. Se muestra un estreptococo del grupo A que se adhiere a la membrana celular de una célula del epitelio bucal humano (E). Observe los pelos similares a vellosidades (*flecha*) que median la adhesión. Como en la figura 23-3, tanto la proteína M como el ácido lipoteicoico se asocian con los pelos. (Reproducida con autorización de Beachey EH, Ofek I. J Exp Med 1976; 143:764.)

papel de la proteína M no es directo, pero en apariencia proporciona un andamiaje para el LTA, que es esencial para que alcance su sitio de enlace (figura 25-3).

El enlace de las moléculas superficiales con la fibronectina constituye un primer paso importante
La proteína M sustenta la adherencia a las células nasofaríngeas

Por otro lado, la proteína M parece tener una función directa y dominante en el enlace con la piel a través de su capacidad para interactuar con los queratinocitos subcorneales, el tipo celular más numeroso en el tejido cutáneo. Esta adherencia ocurre en dominios de la proteína M que se fijan a los receptores en la superficie del queratinocito. La proteína F también está implicada principalmente en la adhesión a las células de Langerhans presentadoras de antígeno. La expresión de la proteína M y de la proteína F se regula en respuesta a condiciones ambientales (O_2, CO_2), que pueden representar un papel en el establecimiento del microbio o en relación con la respuesta inmunitaria.

La proteína M y la proteína F participan en la fijación a la epidermis
Su expresión está regulada por condiciones ambientales

La evidencia clínica manifiesta que los GAS tienen la capacidad de ser sumamente invasores. Apenas comenzamos a entender los sucesos posteriores a la adhesión que activan la invasión. Parece ser que se requieren las proteínas M y F y otras proteínas fijadoras de fibronectina para invadir a los fagocitos no profesionales. Esta invasión implica a los receptores de integrina y se acompaña de reordenamientos del citoesqueleto, pero los sucesos moleculares todavía no se ajustan a una descripción coherente.

Múltiples factores participan en la invasión

Después de los sucesos iniciales de adhesión e invasión, pareciera que la actividad concertada de la proteína M, de las proteínas fijadoras de inmunoglobulina y de la peptidasa C5a tiene una función importante en cuanto a permitir que la infección por estreptococos pueda continuar (**figura 25-7**). La proteína M tiene un papel esen-

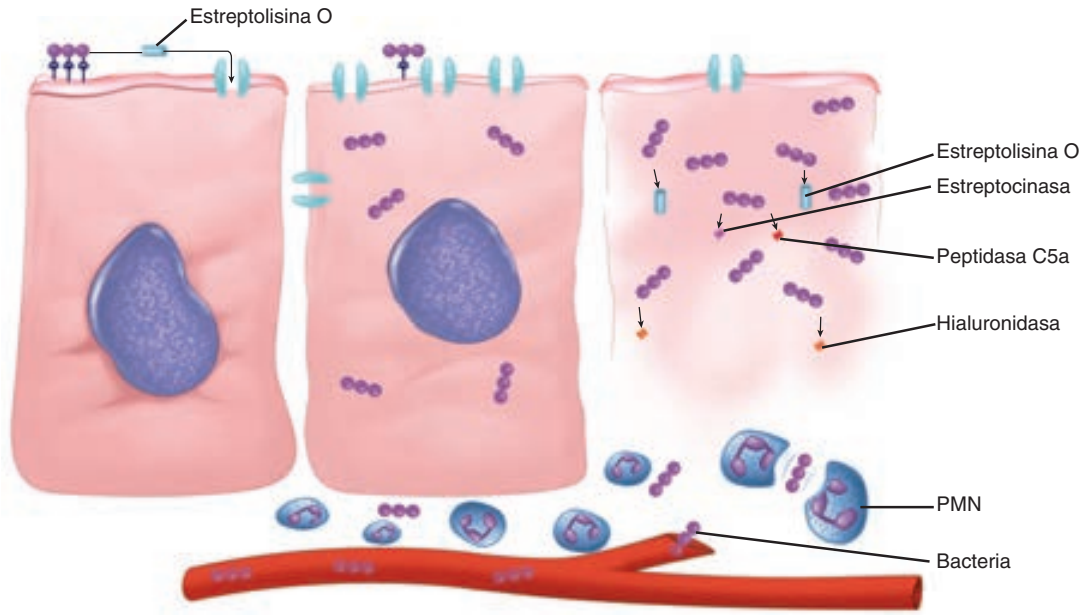


FIGURA 25-7. Enfermedad por estreptococos del grupo A, vista celular. Los acontecimientos celulares son similares a los de *Staphylococcus aureus* (consulte la figura 24-4). La estreptolisina O es una toxina formadora de poros (como la toxina α) y existen muchos productos extracelulares. Una diferencia es que, en tanto que *S. aureus* tiende a estar localizado, los estreptococos del grupo A (GAS) tienden a dispersarse en forma difusa, como se muestra en la célula a la derecha. Esto quizá se deba a la hialuronidasa (factor de difusión) o a resistencia contra la fagocitosis. Debajo de las células, la fijación del factor H media el escape de los GAS de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN).

cial en la resistencia de los GAS a la fagocitosis, debido a la capacidad de los dominios de la molécula para enlazar el factor H sérico. Esto conduce a una disminución en la disponibilidad del componente C3b generado por la vía alternativa del complemento para su depósito en la superficie del estreptococo. En presencia del anticuerpo específico del tipo M, puede proseguir la opsonofagocitosis de la vía clásica y los estreptococos se eliminan con rapidez. Como un segundo mecanismo antifagocítico, la peptidasa C5a desactiva a C5a y, en consecuencia, bloquea la quimiotaxis de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y otros fagocitos en el sitio de infección. Aunque la cápsula de ácido hialurónico contribuye a la resistencia contra los fagocitos, los mecanismos implicados se desconocen. ::: vía alternativa, pág. 22; efecto antifagocítico, pág. 303, figura 22-4
La proteína M antifagocítica fija el factor H
Disminuyen los depósitos de C3b en la superficie
La peptidasa C5a bloquea la quimiotaxis de los fagocitos

Se desconoce la función precisa de otros factores bacterianos en la patogénesis de la infección aguda, pero el efecto combinado de la estreptocinasa, DNAasa y hialuronidasa quizá prevenga la localización eficiente de la infección, en tanto que las estreptolisinas producen daño tisular y son tóxicas para los fagocitos. En el curso de la infección por estreptococos se forman anticuerpos contra estos componentes, pero no se ha encontrado que otorguen alguna protección.
Otros factores de virulencia contribuyen a la propagación y al daño

En el síndrome de choque tóxico por estreptococos (STSS), como en el síndrome de choque tóxico por estafilococos, los síntomas de choque, deficiencia renal y diarrea parecen explicarse por una liberación masiva de citocinas por parte de los superantígenos StrepSAg. Sin embargo, la producción de exotoxinas no explica el aumento en la capacidad invasiva de los estreptococos del grupo A, que es una característica adicional del STSS en comparación con lo ocurrido en el caso de los estafilococos. La actividad enzimática de algunos StrepSAg se ha relacionado con la capacidad invasiva, pero está claro el mecanismo subyacente. Una teoría es que el STSS puede deberse a transferencia horizontal de genes del StrepSAg a clones de GAS con potencial invasor aumentado, lo cual produce una combinación mortal.
La superantigenicidad de los StrepSAg contribuye al STSS
No se tiene explicación para el componente invasivo

Secuelas de la infección por estreptococos

Fiebre reumática aguda

De las muchas teorías propuestas para explicar el papel de los GAS en la fiebre reumática aguda (FRA), la hipótesis sobre un mecanismo de autoinmunidad relacionado con las semejanzas antigénicas entre los antígenos de los estreptococos y los tejidos humanos es la que ha recibido más apoyo experimental. Los pacientes con faringitis estreptocócica que desarrollan FRA tienen mayores concentraciones de anticuerpos antiestreptococo y autorreactivos que aquellos que no presentan esa secuela. Se ha mostrado que algunos de estos anticuerpos reaccionan tanto con el tejido cardiaco como con los antígenos estreptocócicos.
La FRA es un estado autoinmune inducido por infección por estreptococos

Es más probable que el antígeno que estimula estos anticuerpos sea la proteína M, pero también es posible que sea el carbohidrato del grupo A. Existe semejanza entre la estructura de las regiones de la proteína M y de la miosina y se ha demostrado que los fragmen-

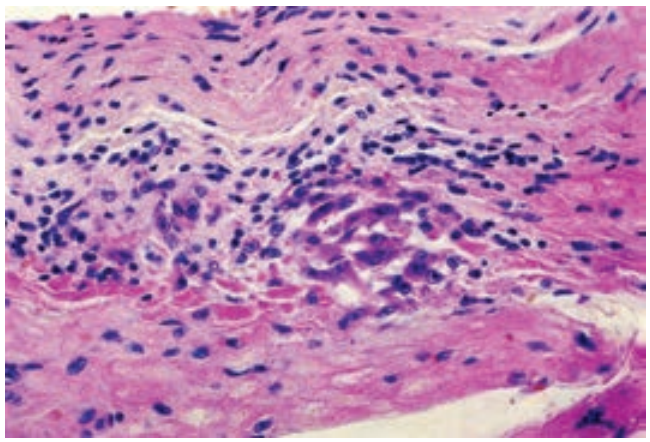


FIGURA 25-8. Nódulo de Aschoff. La reacción de los linfocitos y las grandes células mononucleares en el miocardio demuestran un componente celular de la reacción inmunitaria en la fiebre reumática. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford CT: Appleton & Lange, 1997.)

tos de proteína M estimulan anticuerpos que se enlazan con el sarcolema del corazón humano, la miosina cardiaca, el sinovio y el cartílago articular. La FRA es un ejemplo clásico del mecanismo de **mímica molecular** de la hipersensibilidad autoinmunitaria tipo II. Los estudios inmunoquímicos de la proteína M se dirigen ahora a la localización de los epítopos en la molécula grande de proteína M que estimulan anticuerpos protectores (sitios de unión de anticuerpos anti-factor H) y aquellos que estimulan los anticuerpos autoinmunes. Existe evidencia de que estos dominios se encuentran en lugares diferentes en la hélice enrollada de la proteína M (figura 25-4). Si se les puede separar, existe esperanza de desarrollar una vacuna basada en la proteína M que no cause la enfermedad (FRA) que se quiere prevenir con su creación. Una complicación más con este enfoque reside en establecer la consistencia de estas relaciones entre los muchos tipos M. ::: hipersensibilidad tipo II, pág. 34

Los anticuerpos reaccionan con el sarcolema, la miosina y el sinovio debido a mímica (mimetismo) molecular.

Existen diferencias entre los dominios de reacción cruzada y de proteína M protectora

Los pacientes con FRA también muestran aumento en las respuestas de T_H1 hacia los antígenos estreptocócicos. Es posible que la proteína M estimule a los linfocitos T citotóxicos y éstos se han observado en la sangre de los pacientes con este padecimiento. En los corazones humanos se encuentra un patrón de reacción celular que consiste en agrupamientos de linfocitos y macrófagos alrededor de depósitos fibrinoides. Esta lesión, denominada cuerpo de Aschoff (**figura 25-8**), se considera característica de la carditis reumática.

Las respuestas inmunitarias mediadas por células incluyen linfocitos citotóxicos

Es probable que los factores genéticos también sean importantes en la FRA debido a que sólo un pequeño porcentaje de individuos con infección por GAS desarrollan la enfermedad. Las tasas de ataque han sido más altas en personas de nivel socioeconómico más bajo y varían entre individuos de diferentes orígenes raciales. El gen para un aloantígeno encontrado en la superficie de los linfocitos B existe con una frecuencia cuatro a cinco veces mayor en pacientes con fiebre reumática que en la población general. Esto constituye una sugerencia adicional de una predisposición genética a la hiperreactividad ante los productos de los estreptococos.

Los aloantígenos se asocian con hiperreactividad hacia los estreptococos

Glomerulonefritis aguda

El daño renal denominado glomerulonefritris aguda es producto de depósitos de complejos antígeno-anticuerpo en los glomérulos con activación del complemento e inflamación subsiguiente (hipersensibilidad tipo III). Se ha mostrado que las proteínas M de algunas cepas nefritogénicas comparten determinantes antigénicos con los glomérulos, lo cual sugiere un mecanismo autoinmune parecido al de la fiebre reumática. La estreptocinasa también está implicada tanto en la mímica molecular como en su capacidad como activadora del plasminógeno. ::: hipersensibilidad tipo III, pág. 35.

Están implicadas las reacciones autoinmunes a la proteína M o a la estreptocinasa

INMUNIDAD

Desde hace largo tiempo se sabe que los anticuerpos dirigidos contra la proteína M protegen contra infecciones subsiguientes por GAS. No obstante, esta protección es sólo para una infección posterior por cepas del mismo tipo M. Esto se denomina **inmunidad tipoespecífica**. Esta IgG protectora se dirige contra los epítopos de enlace del factor H en las regiones aminoterminales de la molécula y revierte el efecto antifagocítico de la proteína M. Los estreptococos opsonizados con el anticuerpo específico del tipo fijan el componente C3b del complemento por la vía clásica, lo cual facilita el reconocimiento fagocítico. Existe evidencia de que la IgA de la mucosa también es importante para bloquear la adhesión, en tanto que la IgG es capaz de proteger contra la invasión. Por desgracia, debido a que existen más de 80 tipos M, ocurren infecciones repetidas con nuevos tipos de M. Finalmente se adquiere inmunidad a los tipos M comunes y las infecciones se vuelven menos comunes en la edad adulta. En pacientes con FRA, es la hiperreacción observada en cada episodio lo que produce las lesiones asociadas con cardiopatía reumática. ::: vía clásica, pág. 22; pág. 303, figura 22-4.

La IgG tipoespecífica revierte el efecto antifagocítico de la proteína M

Las infecciones repetidas y la FRA se deben a muchos tipos M

Infecciones por estreptococos del grupo A: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

■ Faringitis estreptocócica

Aunque puede ocurrir a cualquier edad, la faringitis estreptocócica ocurre con más frecuencia entre los 5 y 15 años de edad. La enfermedad se caracteriza por irritación aguda de la garganta, malestar general, fiebre y cefalea. Es típico que la infección comprometa a las amígdalas, la campanilla y el paladar blando, que se enrojecen, inflaman y cubren con un exudado blanco amarillento. Es probable

que los ganglios linfáticos cervicales que drenan esa área también se inflamen y sensibilicen. El síndrome clínico se superpone con la faringitis vírica que también ocurre a las mismas edades.
Se presenta irritación de garganta, fiebre y malestar general
Se superpone con la faringitis vírica

En general, la faringitis por GAS es autolimitada. Es típico que la fiebre desaparezca para el tercer a quinto día y otras manifestaciones ceden en el curso de una semana. En ocasiones, la infección se propaga localmente y produce abscesos periamigdalinos o retrofaríngeos, otitis media, adenitis cervical supurativa y sinusitis aguda. Rara vez ocurre una dispersión más amplia, produciendo meningitis, neumonía o bacteriemia con infección metastásica a órganos distantes. En la época previa a la aparición de los antibióticos, estas complicaciones supurativas eran responsables de una tasa de mortalidad de 1 a 3% después de una faringitis estreptocócica aguda. Tales complicaciones son mucho menos comunes en la actualidad y las infecciones mortales son raras.
La propagación más allá de la faringe es poco común

Impétigo

La lesión principal del impétigo estreptocócico es una pequeña vesícula (hasta de 1 cm) rodeada de un área de eritema. La vesícula crece en un periodo de días, se convierte en pústula y finalmente se rompe para formar una costra amarillenta. En general, las lesiones aparecen en niños de 2 a 5 años sobre la superficie del cuerpo, en forma típica en el rostro y extremidades inferiores. Múltiples lesiones pueden agruparse para formar áreas ulceradas profundas. Aunque *S. aureus* produce una forma ampollosa de impétigo diferente desde el punto de vista clínico, también puede causar lesiones vesiculares semejantes al impétigo por estreptococos. En algunos casos se aíslan ambos patógenos.
Aparece en la piel expuesta de niños de 2 a 5 años
Las pústulas diminutas pueden combinarse hasta formar úlceras

Erisipela

La erisipela es una forma distinta de infección del tejido cutáneo y subcutáneo causada por estreptococos que afecta principalmente la dermis. Se caracteriza por un área extendida de eritema y edema que avanza con rapidez, bordes bien demarcados, dolor y manifestaciones sistémicas que incluyen fiebre y linfadenopatía. En general, la infección ocurre en el rostro (**figura 25-9**) y son comunes los antecedentes previos de faringitis estreptocócica.
Se presenta con eritema extenso de los tejidos dérmicos

Infección puerperal

La infección del endometrio cerca o durante el parto es una forma grave de infección por GAS. Por fortuna, en la actualidad es relativamente poco común, pero en el siglo XIX, los datos clínicos de la "fiebre puerperal" eran característicos y lo bastante comunes como para dar los primeros indicios de la transmisión de infecciones bacterianas en hospitales. Otros organismos pueden causar fiebre puerperal, pero esta forma es la que tiene mayor probabilidad de producir una infección que progresa con rapidez. ::: fiebre puerperal, pág. 44
Los GAS causan una forma virulenta de fiebre puerperal

FIGURA 25-9. Erisipela por estreptococo. El eritema difuso y la inflamación en el rostro de esta mujer son característicos de la celulitis por estreptococos del grupo A en cualquier sitio. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford CT: Appleton & Lange, 1997.)

Enfermedad asociada con exotoxinas pirógenas de los estreptococos

Escarlatina

La infección por cepas que elaboran cualquiera de los StrepSAg puede causar la aparición adicional de signos de escarlatina en un paciente que sufre faringitis estreptocócica. En la escarlatina, la mucosa bucal, las sienes y las mejillas adquieren un color rojo profundo, excepto por un área pálida alrededor de nariz y boca (palidez peribucal). Se presentan hemorragias puntiformes en los paladares duro y blando, y la lengua se cubre con un exudado blanco amarillento a través del cual son prominentes las papilas rojas (lengua de fresa). Al segundo día de la enfermedad aparece una erupción difusa en "papel de lija" que se extiende de la parte superior del pecho al tórax y a las extremidades. Los anticuerpos circulantes contra la toxina neutralizan estos efectos. Por razones desconocidas, la escarlatina es tanto menos frecuente como menos grave de lo que fue antes durante el siglo XX.
La escarlatina es una faringitis estreptocócica con una erupción característica

Síndrome de choque tóxico por estreptococos

El STSS puede comenzar en el sitio de cualquier infección por GAS incluso en un lugar donde ha ocurrido un traumatismo en apariencia menor. La enfermedad sistémica inicia con mialgia vaga, escalofríos y dolor intenso en el sitio infectado. Es más común que esto ocurra en la piel y tejidos blandos y que conduzca a fascitis necrosante y mionecrosis. La naturaleza abrumadora del progreso de la enfermedad cuando implica las extremidades es la base para el nombre de "bacteria come carne". El STSS continúa con náusea,

CUADRO 25-2 Reacciones hemolíticas, bioquímicas y de cultivo habituales de los estreptococos y enterococos comunes[a]

	SUSCEPTIBILIDAD A				
	BACITRACINA	OPTOQUINA	SOLUBILIDAD EN BILIS	REACCIÓN DE BILIS/ESCULINA[b]	PIR
Estreptococos					
Betahemolíticos					
Grupo A de Lancefield	+	–	–	–	+
Grupos B, C, F, G de Lancefield	–	–	–	–	–
Alfahemolíticos					
S. pneumoniae	–	+	+	–	–
Grupo *viridians*	–	–	–	–	–
No hemolíticos	–	–	–	–	–
Enterococos	–	–	–	+	+

PIR, prueba de pirrolidonilarilamidasa.
[a] Todas son pruebas que sustituyen comúnmente la identificación serológica en laboratorios clínicos.
[b] Pruebas de la capacidad para crecer en bilis y reducir esculina.

vómito y diarrea, seguidos de hipotensión, choque e insuficiencia multiorgánica. Los datos más notables de laboratorio son linfocitosis, alteraciones en la función renal (azoemia) y, en más de la mitad de los casos, bacteriemia. Algunos pacientes entran en un choque irreversible para el momento en que llegan a una instalación médica. Muchos sobrevivientes sufren amputaciones múltiples como resultado de propagación metastásica de los estreptococos.

El STSS es una enfermedad multisistémica con un progreso rápido

El choque, azoemia y bacteriemia son comunes

Secuelas de la infección por estreptococo

Fiebre reumática aguda

La FRA es una enfermedad inflamatoria no supurativa que se caracteriza por fiebre, carditis, nódulos subcutáneos, corea y poliartritis migratoria. El diagnóstico se basa en un conjunto de datos principalmente clínicos (criterios de Jones) recomendados por la *American Heart Association*. La evidencia de una infección previa por estreptococos del grupo GAS se incluye dentro de estos criterios, pero no existe una prueba que sea diagnóstica de la FRA. Al nivel clínico se observan agrandamiento cardiaco, soplos valvulares y derrames que reflejan daño endocárdico, miocárdico y epicárdico, que pueden conducir a insuficiencia cardiaca. Las crisis comienzan en forma típica tres semanas (rango de 1 a 5 semanas) después de la aparición de faringitis por GAS y, en ausencia de tratamiento con antiinflamatorios, duran 2 a 3 meses.

La presencia de fiebre, carditis, nódulos y poliartritis son criterios clínicos

No existen pruebas diagnósticas

La FRA tiene una predilección por recurrencias en infecciones posteriores por estreptococos cuando se enfrentan nuevos tipos M. En general, el primer ataque ocurre entre los 5 y 15 años de edad. El riesgo de crisis recurrentes después de una nueva infección por GAS continúa hasta la vida adulta y después disminuye. Los ataques repetidos conducen a daño progresivo del endocardio y de las válvulas cardiacas, con cicatrización y estenosis o incompetencia valvular (cardiopatía reumática).

Nuevos tipos M activan las recurrencias

Las recurrencias conducen a cardiopatía reumática

Glomerulonefritis aguda

La glomerulonefritis posestreptocócica es principalmente una enfermedad de la infancia que comienza 1 a 4 semanas después de una faringitis por estreptococo y 3 a 6 semanas después de una infección cutánea. Se caracteriza en términos clínicos por edema, hipertensión, proteinuria y reducción en las concentraciones séricas del complemento. En sentido patológico, existen lesiones proliferativas difusas de los glomérulos. En general, el curso clínico es benigno, con curación espontánea a lo largo de semanas a meses. En ocasiones, un curso progresivo conduce a insuficiencia renal y muerte.

Los niños desarrollan nefritis, que se resuelve lentamente

DIAGNÓSTICO

Aunque las características clínicas de la faringitis estreptocócica son bastante típicas, existe suficiente superposición con la faringitis vírica como para que se requiera de un cultivo de la parte posterior de faringe y amígdalas con propósitos de diagnóstico. Un frotis directo con tinción de Gram no es útil debido a que existen otros estreptococos en la flora faríngea. Sin embargo, los frotis de sitios normalmente estériles suelen demostrar estreptococos. Las placas de agar sangre incubadas en forma anaerobia dan el mejor resultado, ya que favorecen la demostración de betahemólisis (consulte el apartado sobre estreptolisina antes en este capítulo). Las colonias betahemolíticas se identifican por medio de los agrupamientos de Lancefield, utilizando los métodos de inmunofluorescencia o aglutinación. En laboratorios más pequeños es posible utilizar un método indirecto basado en la notable susceptibilidad de los GAS a la bacitracina y la relativa resistencia de las cepas de otros grupos, para una presunta separación de las cepas del grupo A con respecto a las demás (**cuadro 25-2**).

Los cultivos faríngeos seguidos de agrupamiento de Lancefield son definitivos

La susceptibilidad a la bacitracina pronostica el grupo A

La detección del antígeno del grupo A extraído de manera directa de muestras tomadas de la faringe está disponible en la actualidad con una amplia variedad de estuches que se venden para uso en el consultorio. Estos métodos son rápidos y eficientes, pero sus mejores resultados sólo llegan a 90% en comparación con los cultivos. Dada la importancia de la detección de los estreptococos del grupo A para la prevención de la FRA (que es la razón por la que los médicos cultivan muestras faríngeas), las fallas en 10% de los casos no son tolerables. Los pacientes con resultados positivos en una prueba directa de antígeno pueden recibir tratamiento sin necesidad del cultivo, pero la *American Academy of Pediatrics* recomienda que los resultados negativos se confirmen mediante cultivo antes de abstenerse de dar tratamiento.

La prueba de antígeno del grupo A es rápida y específica, pero no es sensible

Se han desarrollado diversas pruebas serológicas para ayudar en el diagnóstico de las secuelas de una infección por estreptococos mediante proporcionar evidencia de infección previa por GAS. Incluyen la ASO, anti-DNAasa B y algunas pruebas que combinan múltiples antígenos. Los altos títulos de ASO por lo general se encuentran en el suero de pacientes con fiebre reumática, de modo que esta prueba es la que más se utiliza.

Los anticuerpos ASO documentan infección previa en sospecha de FRA

TRATAMIENTO

Los GAS son sumamente susceptibles a la penicilina G, el antimicrobiano preferido. Las concentraciones desde 0.01 μg/ml tienen efecto bactericida y hasta la fecha se desconoce resistencia a la penicilina. Otros muchos antimicrobianos también son activos, incluyendo otros betalactámicos y macrólidos, pero no los aminoglucósidos. Los pacientes con alergia a las penicilinas por lo general reciben tratamiento con eritromicina o azitromicina, y es frecuente que el impétigo se trate con eritromicina para cubrir la posibilidad de participación de *S. aureus*. El tratamiento adecuado de la faringitis estreptocócica durante los 10 días posteriores al inicio de la enfermedad previene la fiebre reumática al eliminar el estímulo antigénico; su efecto sobre la duración de la faringitis no es notable debido al curso breve de la infección natural. El tratamiento de la infección aguda no previene el desarrollo de glomerulonefritis aguda.

Los GAS siguen siendo susceptibles a la penicilina

El tratamiento de la faringitis durante los 10 días posteriores al inicio previene la FRA

PREVENCIÓN

La profilaxis con penicilinas utilizando preparados de acción prolongada se emplea para prevenir las recurrencias de FRA durante las edades más susceptibles (5 a 15 años). Los pacientes con antecedentes de fiebre reumática o diagnóstico confirmado de cardiopatía reumática reciben profilaxis antimicrobiana cuando se someten a procedimientos de los que se sabe que causan bacteriemia transitoria, como en las extracciones dentales. Las vacunas multivalentes que utilizan epítopos de proteína M y que no presentan reacción cruzada con autoanticuerpos se encuentran en pruebas clínicas y sus resultados son alentadores.

La profilaxis con penicilina previene las recurrencias de FRA

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B (*STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*)

Bacteriología

Los estreptococos del grupo B (GBS) producen cadenas cortas y pares o diplococos de células esféricas u ovoides grampositivas. Las colonias son más grandes y la betahemólisis es menos evidente que con los estreptococos del grupo A y es posible que incluso esté ausente. Además del antígeno B de Lancefield, los GBS producen cápsulas de polisacáridos de nueve tipos antigénicos (Ia, Ib, II-VIII), todos los cuales tienen ácido siálico en la forma de residuos terminales de la cadena lateral.

Los nueve tipos capsulares contienen ácido siálico

Enfermedad por estreptococos del grupo B

CÁPSULA CLÍNICA

El caso típico de infección por GBS es un recién nacido de unos cuantos días que no tiene una evolución adecuada. Las características más comunes son fiebre, letargo, falta de apetito y problemas respiratorios. No se encuentran signos de localización y el diagnóstico sólo se revela por aislamiento de GBS en sangre o líquido cefalorraquídeo. La tasa de mortalidad es alta incluso cuando se emplean los antibióticos adecuados.

EPIDEMIOLOGÍA

Los GBS son la principal causa de septicemia y meningitis en los primeros días de vida. El organismo reside en el tracto gastrointestinal, con propagación secundaria a otros sitios, de los cuales el más importante es la vagina. Los GBS pueden encontrarse en la flora del tracto gastrointestinal inferior y en la vagina de 10 a 40% de las mujeres. Durante el embarazo y el parto, estos organismos adquieren acceso al líquido amniótico o colonizan al recién nacido mientras pasa por el canal de parto (**figura 25-10**). Los GBS producen enfermedades en cerca de 2% de estos casos. El riesgo es mucho mayor cuando existen factores que reducen la resistencia innata del lactante (nacimiento prematuro) o aumentan las probabilidades de infección, como rotura de las membranas amnióticas 18 horas o más antes del parto. Algunos lactantes son sanos al nacer, pero desarrollan septicemia 1 a 3 meses después. No se sabe si en estos casos "tardíos" los organismos se han adquirido de la madre, en el cunero o en la comunidad después de salir del hospital.

La septicemia neonatal se adquiere de la flora vaginal de la madre

La rotura de las membranas y el nacimiento prematuro aumentan el riesgo

PATOGÉNESIS

La enfermedad por GBS requiere de la combinación adecuada de factores del microorganismo y del hospedero. La cápsula del GBS es

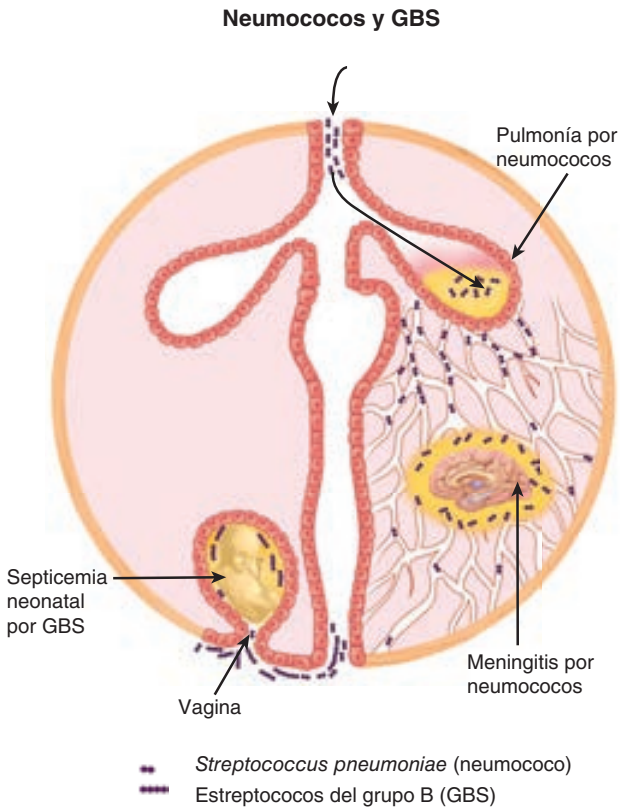


FIGURA 25-10. Sinopsis de GBS y enfermedad por neumococos. *S. pneumoniae* se aspira de la flora bucofaríngea normal y llega al pulmón, donde produce pulmonía. La propagación de bacterias puede infectar otros sitios, en particular el cerebro, donde ocurre meningitis. La colonización vaginal con GBS durante el embarazo conduce a infección del feto, ya sea dentro del útero o al momento del parto.

el principal factor asociado con el microbio. En las etapas iniciales de la infección, se han identificado varias proteínas expuestas en la superficie que se adhieren a la fibronectina, al igual que proteínas de la matriz extracelular. Se ha mostrado que la fracción de ácido siálico de la cápsula enlaza el factor H sérico, que a su vez acelera la degradación del compuesto C3b antes de que se pueda depositar de manera efectiva en la superficie de la bacteria. Esto hace que los mecanismos de opsonofagocitosis mediados por la vía alternativa sean ineficientes. De este modo, el reconocimiento fagocítico mediado por el complemento requiere de anticuerpos específicos y de la vía clásica. Los recién nacidos sólo tienen este anticuerpo si lo reciben de la madre como IgG transplacentaria. Aquellos que carecen de la "capa" protectora de anticuerpos específicos del tipo de GBS que enfrentan deben depender de los mecanismos de la vía alternativa, situación en la que los GBS tienen una ventaja con respecto a los organismos menos virulentos. También se ha mostrado que los GBS producen una peptidasa que inactiva C5a, el principal quimioatrayente para los PMN (leucocitos polimorfonucleares). Esto quizá se correlacione con la observación de que, con frecuencia, las infecciones neonatales graves muestran escasez de PMN.

::: cápsulas antifagocíticas, pág. 303

La cápsula enlaza el factor H

Se alteran los depósitos de C3b

La IgG transplacentaria brinda protección

INMUNIDAD

Los anticuerpos protegen contra la enfermedad por GBS, pero al igual que con la proteína M de los estreptococos del grupo A, el anticuerpo debe ser específico del tipo infeccioso de GBS. Por fortuna, sólo existen nueve tipos y el tipo III produce la mayoría de los casos en las primeras semanas de vida. El anticuerpo se adquiere a partir de la infección por GBS y la IgG específica puede transmitirse al feto a través de la placenta, lo cual otorga protección en el periodo perinatal. En presencia del anticuerpo tipoespecífico, los depósitos de C3b de la vía clásica, el reconocimiento de los fagocitos y la eliminación prosiguen normalmente.

El anticuerpo anticapsular tipoespecífico otorga protección

Estreptococos del grupo B: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los datos clínicos de falta de apetito, irritabilidad, letargo, ictericia, problemas respiratorios e hipotensión son inespecíficos y síntomas similares se encuentran en otras infecciones graves que ocurren durante el periodo neonatal. A veces no existe fiebre e incluso es posible que los lactantes presenten hipotermia. La neumonía es común y la meningitis se presenta en 5 a 10% de los casos. La mayoría de las infecciones de este tipo presentan GBS circulante en el torrente sanguíneo sin signos de localización. El inicio de la enfermedad ocurre en forma típica en los primeros días de vida y en casi 50% de los casos existen signos de infección al momento de nacer. Los casos con inicio tardío (1 a 3 meses) presentan datos similares, pero es más probable que tengan meningitis e infecciones focales en huesos y articulaciones. Aun con la mayor conciencia y las mejorías en terapia de sostén, la tasa de mortalidad para los casos de inicio temprano de infección por GBS sigue cerca de 10 por ciento.

Los signos y síntomas inespecíficos evolucionan a pulmonía y meningitis

Ocurre en los primeros días de vida o meses después

Las infecciones por GBS en adultos son poco comunes y se encuentran en dos grupos. El primero comprende corioamnionitis y bacteriemia durante el periparto, el lado materno del síndrome neonatal. Otras infecciones incluyen neumonía y una diversidad de infecciones cutáneas y de tejidos blandos similares a las producidas por otros estreptococos piógenos. Aunque las infecciones por GBS en adultos pueden ser graves, en general no son mortales, a menos que los pacientes tengan compromiso inmunitario. Las infecciones por GBS no se asocian con fiebre reumática o glomerulonefritis aguda.

Las infecciones en las madres y otros adultos pueden ser graves

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la infección por GBS es mediante cultivo en sangre, líquido cefalorraquídeo u otras muestras apropiadas. La identificación definitiva implica la determinación serológica del grupo de Lancefield con los mismos métodos utilizados para los estreptococos del grupo A. La detección máxima de colonización vaginal en mujeres embarazadas requiere procedimientos específicos con medios selectivos y caldos enriquecidos. Éstos deben establecerse de manera independiente en el laboratorio, ya que no se les

utiliza para ningún otro propósito. Se han evaluado métodos para la detección directa del antígeno de los GBS en muestras vaginales, pero su sensibilidad es hasta la fecha demasiado baja para utilizarla en el diagnóstico de infección neonatal.

Se requieren cultivos especializados para detectar colonización vaginal

TRATAMIENTO

Los GBS son susceptibles a los mismos antimicrobianos que los organismos del grupo A. La penicilina es el tratamiento de primera línea y no existe resistencia conocida a los fármacos betalactámicos. Sin embargo, en la etapa inicial, las infecciones neonatales a menudo se tratan en principio con combinaciones de penicilina (o ampicilina) y un aminoglucósido, debido a la sinergia conocida y a la posibilidad de presencia de otras bacterias. Una vez que se confirma el diagnóstico de GBS, el tratamiento puede concluirse utilizando sólo penicilina.

La penicilina es el antibiótico principal

PREVENCIÓN

Las estrategias para la prevención de la enfermedad neonatal por GBS se enfocan en la reducción del contacto del recién nacido con el microorganismo. En mujeres con colonización no se ha tenido éxito en los intentos por erradicar su portación, pero se ha mostrado que, durante el parto, la profilaxis antimicrobiana con penicilina intravenosa reduce la transmisión y la enfermedad. En la actualidad, los expertos en obstetricia y perinatología recomiendan que todos los recién nacidos en riesgo reciban tal profilaxis. El riesgo se define por la presencia de GBS vaginal o rectal en un cultivo tomado durante el tercer trimestre (semanas 35 a 37). De este modo, todas las madres embarazadas deben someterse a valoración por medio de cultivo selectivo (consulte Diagnóstico) y es necesario administrar profilaxis durante el parto a todas aquellas que tengan resultados positivos en el cultivo. Un abordaje alternativo basado en el riesgo (p. ej., nacimiento prematuro, ruptura prolongada de la membrana y fiebre) es más fácil de aplicar para los obstetras, pero ahora se ha descartado por considerarse mucho menos eficaz para la prevención de la enfermedad. La implementación de estos procedimientos se ha visto seguida de un notable descenso (más de 70%) en los casos de enfermedad neonatal por GBS de inicio temprano. Para las mujeres que se presentan al parto sin resultados de cultivos, todo lo que puede hacerse es una valoración basada en riesgo que determine si es necesario administrar profilaxis. Se ha establecido que es factible la prevención por inmunización con polisacárido capsular purificado de GBS y en la actualidad se están realizando considerables esfuerzos para desarrollar una vacuna.

La profilaxis con penicilina IV durante el parto brinda protección
Los cultivos durante el tercer trimestre determinan el riesgo

Otros estreptococos piógenos

En ocasiones, los otros estreptococos piógenos producen diversas infecciones respiratorias, cutáneas, en heridas, tejidos blandos y genitales, que pueden parecerse a las producidas por los estreptococos de los grupos A y B. Aunque unos cuantos brotes de faringitis de origen alimenticio se han relacionado con estreptococos no pertenecientes al grupo A, no se ha establecido su papel como causa habitual de infecciones de la faringe. Estos estreptococos son susceptibles a la penicilina y las infecciones se controlan de modo similar a las infecciones de tejidos profundos producidas por las cepas de los grupos A y B. Ninguno de los estreptococos piógenos no pertenecientes a los grupos A y B se ha asociado con secuelas posestreptocócicas.

Todos son virulentos, pero poco comunes
Ninguno se asocia con secuelas inmunológicas

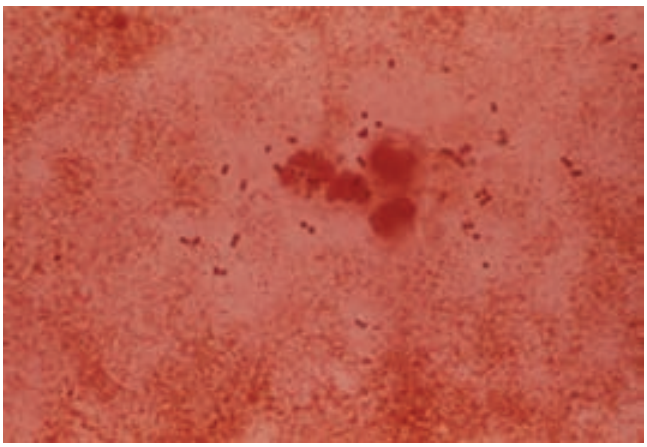


FIGURA 25-11. *Streptococcus pneumoniae* en el esputo de un paciente con pulmonía. Note la marcada tendencia a formar diplococos ovalados. (Reimpresa con autorización de Schering Corporation, Kenilworth NJ, propietario de los derechos. Derechos reservados.)

Streptococcus pneumoniae

Bacteriología

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Streptococcus pneumoniae (neumococos) son cocos ovalados grampositivos dispuestos de manera típica unidos entre sí por pares (diplococo), lo cual da a las células una apariencia de bala (**figura 25-11**). La característica estructural distintiva del neumococo es su cápsula (**figura 25-12**). Todas las cepas virulentas tienen cápsulas superficiales formadas por polímeros de polisacárido de alto peso molecular que son mezclas complejas de monosacáridos, oligosacáridos y, a veces, otros componentes. La composición exacta del polímero es única y con antígenos diferentes para cada uno de los más de 90 serotipos. La estructura de la pared celular del neumococo es similar a la de otros estreptococos y una variedad de proteínas superficiales se encuentran enterradas en el peptidoglucano que se extiende más allá de la cápsula. Un grupo de éstas, las **proteínas fijadoras de colina**, tienen la capacidad de enlazarse tanto con las colinas de la pared celular del neumococo como con los carbohidratos presentes en la superficie de las células epiteliales.

La cápsula tiene más de 90 serotipos
Las proteínas fijadoras de colina se adhieren a las células

CULTIVO

En agar sangre, los neumococos producen colonias circulares, brillantes, de 0.5 a 2.0 mm, rodeadas de una zona de alfahemólisis. Tanto las colonias como los caldos de cultivo tienen una tendencia

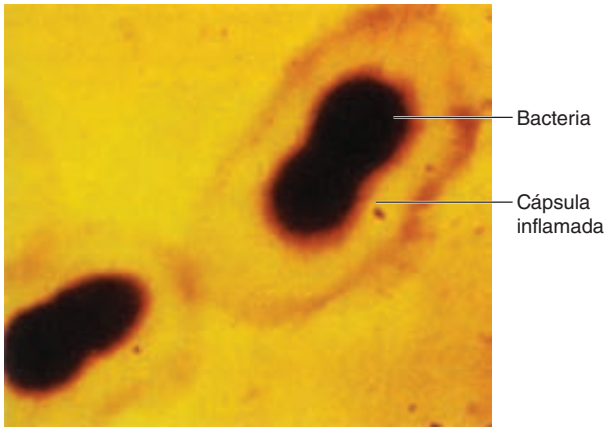


FIGURA 25-12. Cápsula neumocócica. En esta prueba, *Streptococcus pneumoniae* vivo se ha mezclado con anticuerpo específico del polisacárido capsular. El anticuerpo opsonizante define la cápsula, que parece "inflamarse" cuando se compara con preparaciones sin anticuerpo. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.) *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill. 2008.)

a pasar por autólisis debido a su susceptibilidad a los peróxidos producidos durante el crecimiento y a la acción de **autolisinas**, una familia de enzimas del neumococo que degradan el peptidoglucano. Acelerar el proceso de autólisis con sales biliares es la base para la prueba de solubilidad en bilis que separa los neumococos de otros estreptococos alfahemolíticos.
Las colonias son alfahemolíticas

PRODUCTOS EXTRACELULARES

Todos los neumococos producen **neumolisina**, que es un miembro de la familia de toxinas formadoras de poros transmembrana que incluye a la toxina α de los estafilococos, estreptolisina O de *S. pyogenes* y otras. El neumococo no secreta neumolisina, pero ésta se libera al momento de la lisis aumentada por las autolisinas. La neumólisis tiene varios efectos adicionales, incluyendo su capacidad para estimular las citocinas y alterar los cilios en células cultivadas del epitelio respiratorio humano. Los neumococos también producen una neuraminidasa, que fragmenta el ácido siálico presente en la mucina, glucolípidos y glucoproteínas del hospedador. ::: toxinas formadoras de poros, pág. 305
La neumólisis forma poros después de la liberación de autolisinas

Enfermedad por neumococo

CÁPSULA CLÍNICA

La forma más común de infección con *S. pneumoniae* es la neumonía, que comienza con fiebre y escalofríos seguidos de signos que localizan la enfermedad en el pulmón. Éstos incluyen dificultad para respirar y tos con producción de esputo purulento y que a veces contiene sangre. La neumonía en forma típica llena parte o todo un lóbulo del pulmón con células inflamatorias y las bacterias pueden propagarse al torrente sanguíneo y, por ende, a otros órganos. El más importante en este último caso es el sistema nervioso central, donde la colonización con neumococo conduce a meningitis purulenta aguda. Los neumococos también son una de las principales causas de otitis media.

EPIDEMIOLOGÍA

Streptococcus pneumoniae es la principal causa de neumonía, meningitis purulenta aguda, bacteriemia y otras infecciones invasivas. En EUA es responsable casi 3 000 casos de meningitis, 50 000 casos de bacteriemia y 500 000 casos de neumonía cada año. En todo el mundo más de 5 millones de niños mueren cada año por enfermedad asociada con neumococo. *S. pneumoniae* también es la causa más común de otitis media (consulte el capítulo 59), enfermedad casi universal de la infancia con millones de casos cada año. Las infecciones por neumococo ocurren durante toda la vida, pero son más comunes en los niños pequeños (menos de 2 años) y en ancianos (mayores de 60 años). El alcoholismo, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, asplenia y algunos cánceres se asocian con infección más frecuente y grave por neumococo.
La neumonía es común
Los niños y los ancianos son los más afectados

Las infecciones se derivan de colonización nasofaríngea, donde el neumococo se puede encontrar en 5 a 40% de las personas sanas dependiendo de la edad, temporada del año y otros factores. Las tasas más elevadas se encuentran en niños durante el invierno. Las secreciones respiratorias que contienen neumococos pueden transmitirse de una persona a otra por contacto directo o por microaerosoles creados por toser o estornudar en sitios cerrados. Tales condiciones se favorecen en condiciones de hacinamiento, en particular cuando las personas colonizadas se mezclan con individuos susceptibles, como en centros de cuidados infantiles, barracas de reclutamiento y prisiones. Como ocurre con otras neumonías bacterianas, la infección respiratoria vírica y la enfermedad crónica subyacente son importantes factores predisponentes.
La colonización respiratoria es común
Los microaerosoles transmiten el patógeno de una persona a otra

Los datos de vigilancia epidemiológica muestran que sólo un poco más de 20 de los 90 serotipos de neumococos producen enfermedad con más frecuencia. También existe variación entre los tipos en cuanto a edad y distribución geográfica de los casos. Se supone que estas diferencias se deben a aumento en los factores de virulencia en estos tipos, pero se desconocen las razones específicas. Estas características no influyen en el manejo médico de los casos individuales, pero son importantes para el diseño de estrategias de prevención, como la inmunización (vea el texto siguiente).
Algunos serotipos son más comunes

PATOGÉNESIS

La adherencia del neumococo a las células nasofaríngeas implica múltiples factores. La principal relación es el efecto comunicante

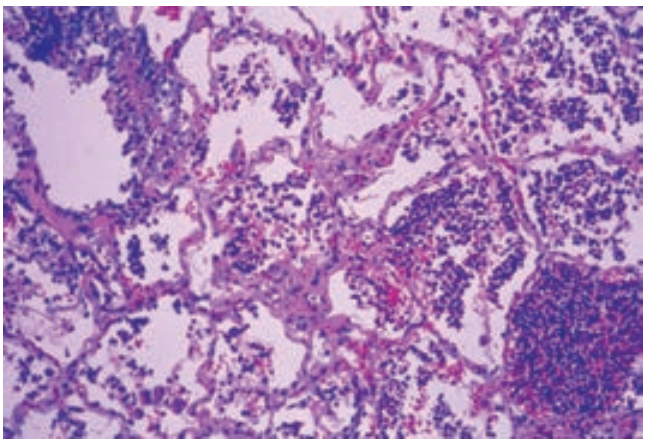


FIGURA 25-13. Neumonía por neumococo. En esta muestra histológica de un pulmón infectado es visible que los alvéolos están llenos de células inflamatorias. Note también que los tabiques alveolares están relativamente intactos, a pesar del alto nivel de infiltración celular. La tinción utilizada en ese caso no demuestra los neumococos, que serían mucho más pequeños que las células a este nivel de aumento.

formado por la adhesión de las proteínas fijadoras de colina a las colinas de la pared celular y a los carbohidratos que cubren o están expuestos en la superficie de las células epiteliales del hospedador. Este enlace podría favorecerse por la exposición de receptores adicionales debido a digestión de la neuraminidasa, infección vírica o activación de la citocina en las células del hospedador estimulada por la neumolisina. La aspiración de secreciones respiratorias que contengan estos neumococos es el primer paso que conduce a la neumonía (**figura 25-13**); éste debe ser un suceso común. Normalmente, los organismos aspirados se eliminan con rapidez gracias a los mecanismos de defensa de las vías respiratorias inferiores, incluyendo la tos y los reflejos de la epiglotis, la "capa" mucociliar y la fagocitosis de los macrófagos alveolares. Los factores del hospedador que alteran la eficiencia combinada de estas defensas permiten que los neumococos lleguen a los alvéolos y se multipliquen allí; entre ellos se incluyen enfermedades pulmonares crónicas, daño del epitelio bronquial por tabaquismo o contaminación ambiental y disfunción respiratoria debida a alcoholismo, uso de drogas, anestesia y traumatismo.

La aspiración de bacterias colonizadoras comienza el proceso de la enfermedad

La alteración en los mecanismos de depuración aumenta la susceptibilidad

Cuando los organismos llegan al alvéolo, los factores de virulencia del neumococo operan en dos etapas. La primera ocurre al principio de la infección, cuando la cápsula superficial de los organismos intactos actúa para bloquear la fagocitosis por medio de inhibición del complemento. Esto permite que los organismos se multipliquen y propaguen a pesar de una respuesta inflamatoria aguda. La segunda etapa ocurre cuando los organismos comienzan a desintegrarse y liberan varios factores, ya sean sintetizados por el neumococo o que forman parte de su estructura, lo cual produce daño. Éstos incluyen a la neumolisina, autolisina y componentes de la pared celular.

La cápsula interfiere con la fagocitosis

La neumolisina causa lesión

Cápsula

La cápsula de polisacárido de *S. pneumoniae* es el principal determinante de la virulencia. Las mutaciones que no poseen cápsula no producen enfermedad en los humanos o en animales de laboratorio. Al igual que la cápsula de los GBS, el polisacárido del neumococo interfiere con los depósitos efectivos de complemento en la superficie del organismo y, en consecuencia, con el reconocimiento y engullimiento de los fagocitos. Esta propiedad tiene importancia particular en ausencia de un anticuerpo específico, cuando la vía alternativa es el principal medio de opsonización mediada por C3b. Además de la cápsula, es posible que algunas de las proteínas fijadoras de colina de la superficie participen en este efecto antifagocítico al enlazar el factor H sérico. Cuando aparece el anticuerpo específico contra el polisacárido capsular, la opsonofagocitosis de la vía clásica prosigue en forma eficiente. ::: cápsulas antifagocíticas, pág. 303

Los neumococos sin cápsula no son virulentos

La cápsula bloquea los depósitos de C3b de la vía alternativa

Neumolisina

Algunas de las características clínicas observadas en el curso de las infecciones por neumococo no se explican sólo en función de la cápsula. Éstas incluyen el inicio notablemente abrupto, la toxicidad, el curso fulminante y la coagulación intravascular diseminada que se observa en algunos casos. La toxicidad de la neumolisina para las células del endotelio pulmonar y su efecto directo sobre los cilios contribuye a la destrucción de la barrera endotelial y facilita el acceso de los neumococos a los alvéolos y, finalmente, su propagación al torrente sanguíneo. La neumolisina también tiene efectos directos sobre los fagocitos y suprime las funciones inflamatorias e inmunitarias del hospedador. Debido a que la neumolisina no se secreta en forma activa de la célula bacteriana, se requiere la acción de las autolisinas para su liberación.

La neumolisina altera a las células y a los cilios

Se requiere lisis para liberar neumolisina de la célula bacteriana

Los efectos combinados de los factores del neumococo y del hospedador producen la neumonía, que progresa siguiendo una serie de etapas. La multiplicación inicial en los alvéolos produce la salida profusa de líquido seroso edematoso, al que le sigue un influjo de PMN y eritrocitos (figura 25-13). Para el segundo o tercer día de la enfermedad, el segmento pulmonar ha aumentado de peso de 3 a 4 veces por la acumulación de este líquido celular y hemorrágico que de manera típica se encuentra en un solo lóbulo del pulmón. En los alvéolos consolidados los neutrófilos predominan inicialmente, pero los neumococos que antes crecían en forma activa ahora ya no están presentes, los macrófagos reemplazan a los granulocitos y se procede a la resolución de la lesión. Un aspecto notable de la neumonía por neumococo es la ausencia de daño estructural al pulmón, lo cual conduce en general a la resolución completa durante la recuperación.

Los PMN y los eritrocitos consolidan los alvéolos

Las lesiones se resuelven sin causar daño estructural

INMUNIDAD

La inmunidad contra la infección por *S. pneumoniae* se obtiene del anticuerpo dirigido contra el tipo capsular del neumococo específico. Cuando el anticuerpo se enlaza con la superficie capsular, los mecanismos de la vía clásica depositan C3b, lo cual permite la fago-

citosis. Debido a que el número de serotipos es grande, no es realista la posibilidad de obtener inmunidad completa a través de la experiencia natural, que es la razón por la que las infecciones por neumococo ocurren a lo largo de toda la vida. Es más frecuente que estas infecciones se observen en niños pequeños, cuando la experiencia inmunológica es mínima, y en los ancianos, en los que la inmunidad comienza a menguar y los factores de riesgo son más comunes. Los anticuerpos contra las proteínas y enzimas de superficie, incluyendo la neumolisina, también se forman en el curso de la enfermedad, pero se desconoce su función en la inmunidad.

La inmunidad es específica del tipo capsular

Los anticuerpos conducen a depósitos de la vía clásica del complemento

Enfermedad por neumococo: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Neumonía por neumococo

La neumonía por neumococo comienza en forma abrupta con escalofríos y fiebre alta. Son comunes la tos con producción de esputo, cuyo color va desde rosa hasta óxido (lo cual indica presencia de glóbulos rojos), y dolor en el pecho. Los datos clínicos indican en general consolidación pulmonar. Es típico que los niños y jóvenes adultos demuestren consolidación lobular o lobar en la radiografía de tórax, en tanto que los pacientes mayores quizá muestren una distribución bronquial menos localizada de los infiltrados. Sin tratamiento, la fiebre sostenida, el dolor pleural y la tos productiva continúan hasta que ocurre una "crisis" 5 a 10 días después de iniciar la enfermedad. La crisis implica un descenso repentino de la temperatura y mejoría del padecimiento del paciente. Se asocia con concentraciones efectivas de anticuerpos opsonizantes que llegan a la lesión. Aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad, la incidencia y mortalidad de la neumonía por neumococo aumentan en forma aguda luego de los 50 años de edad.

A los escalofríos les sigue la aparición de esputo sanguinolento

La consolidación pulmonar suele ser lobar

Meningitis por neumococo

Streptococcus pneumoniae es una de las tres causas de meningitis bacteriana. Los signos y síntomas son similares a los producidos por otras bacterias (consulte el capítulo 65). La meningitis purulenta aguda puede aparecer después de una neumonía o una infección por neumococo en otro sitio o puede presentarse sin infección antecedente aparente. También es posible que se desarrolle después de un traumatismo craneal. La mortalidad y frecuencia de las secuelas es ligeramente más alta con la meningitis neumocócica que con otras formas de meningitis piógena.

Las secuelas suelen ser mayores que con otros patógenos meníngeos

Otras infecciones

Los neumococos son causa común de sinusitis y otitis media (véase el capítulo 59). Esta última ocurre con frecuencia en niños y se asocia con infección viral. A veces, la infección crónica del seno mastoideo o respiratorio se extiende al espacio subaracnoideo y causa meningitis. El neumococo también puede causar endocarditis, artritis y peritonitis, por lo general en asociación con bacteriemia. Los pacientes con ascitis causada por enfermedades como cirrosis o nefritis pueden desarrollar peritonitis neumocócica espontánea. Los neumococos no causan faringitis y amigdalitis.

La sinusitis y otitis media son comunes

DIAGNÓSTICO

La tinción de Gram del frotis tomado del esputo o de otros sitios con infección por neumococo en forma típica muestra diplococos grampositivos con forma de lanceta (figura 25-11). No obstante, la obtención del esputo puede ser difícil y las muestras contaminadas con flora respiratoria son inservibles para el diagnóstico. Es posible que para dicho diagnóstico se requiera de muestras de vías respiratorias inferiores (consulte el capítulo 61). *S. pneumoniae* crece bien en el curso de una noche en un medio de agar sangre y en general se le distingue de los estreptococos *viridans* por su susceptibilidad a la sustancia química sintética etilhidrocupreína (optoquina) o por la solubilidad en bilis (cuadro 25-2). En la neumonía y meningitis por neumococo es común la bacteriemia y los cultivos sanguíneos son complementos valiosos de los cultivos de líquidos o exudados locales. Es posible la detección del antígeno capsular del neumococo en los líquidos corporales, pero esto sólo es valioso cuando los cultivos son negativos.

La calidad del esputo complica el diagnóstico

La optoquina o la solubilidad en bilis los distinguen del estreptococo *viridans*

TRATAMIENTO

Durante decenios, los neumococos fueron susceptibles de manera uniforme a la penicilina a concentraciones menores de 0.1 μg/ml. A finales de la década de 1960, esto comenzó a cambiar y comenzaron a surgir cepas con menor susceptibilidad a todos los betalactámicos. Estas cepas tienen concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) a la penicilina de 0.12 a 8.0 μg/ml y se asocian con fracasos del tratamiento en casos de neumonía y meningitis. La resistencia no es absoluta y puede superarse con dosis mayores, dependiendo del CIM. El mecanismo implica alteraciones en el blanco de los betalactámicos, las transpeptidasas que favorecen el entrecruzamiento del peptidoglucano en la síntesis de la pared celular. Las cepas resistentes tienen mutaciones en una o más de estas transpeptidasas, lo cual causa una menor afinidad por la penicilina y otros betalactámicos. No se produce penicilinasa. En la actualidad, las tasas de resistencia superan 10% en la mayoría de los lugares y puede ser mayor de 40% en algunas áreas. La resistencia a la eritromicina es poco común, pero más probable con cepas resistentes a la penicilina. ::: resistencia por alteración del blanco, págs. 322-324

Las alteraciones en la transpeptidasa reducen la susceptibilidad a la penicilina

La selección del antibiótico difiere según el sitio de infección y dependiendo de si la portación ocurre dentro o fuera del hospital. La penicilina sigue siendo eficaz para las cepas susceptibles, pero la incertidumbre ha causado que se prefiera el uso de cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima) para el tratamiento primario. Aunque las cepas resistentes a la penicilina también tienen menor susceptibilidad a las cefalosporinas, las características farmacológicas de estos medicamentos facilitan lograr concentraciones más altas en sangre que las CIM. Las cepas resistentes a penicilina

(CIM mayor a 1.0 mcg/mL) se tratan con quinolonas, eritromicina o vancomicina. A pesar de la resistencia cruzada de los betalactámicos, también se utilizan dosis elevadas de cefalosporinas de tercera generación en situaciones como meningitis aguda, para la cual el espectro añadido puede ser una ventaja. A menudo, la respuesta terapéutica al tratamiento de la pulmonía neumocócica es espectacular. La reducción en fiebre, frecuencia respiratoria y tos puede ocurrir en 12 a 24 horas, pero quizá también pueda ocurrir en forma gradual en el curso de varios días. Es posible que la radiografía de tórax muestre resultados normales en sólo unas cuantas semanas.

Las dosis elevadas de cefalosporinas de tercera generación pueden vencer la resistencia

PREVENCIÓN

Ahora existen dos vacunas contra neumococo preparadas a partir del polisacárido capsular. La primera vacuna polisacárida neumocócica (PPV), disponible desde 1977, contiene polisacárido purificado extraído de 23 serotipos de *S. pneumoniae* aislados de manera más común en enfermedad invasiva. Comparte las características independientes de T de otros inmunógenos polisacáridos y se recomienda para su uso sólo en individuos mayores a dos años. En el año 2000, se introdujo una vacuna conjugada contra neumococo (PCV), en la que el polisacárido se conjuga con proteína. Esta vacuna heptavalente estimula las respuestas T_H2 dependientes de T y es eficaz desde los dos meses de edad y, en consecuencia, se ha vuelto el estándar para la inmunización infantil. Debido a su amplia cobertura, la PPV 23-valente se recomienda después de los dos años, excepto para niños inmunocomprometidos menores de cinco años, que pueden recibir la PCV. ::: respuestas dependientes e independientes de T, págs. 30-31

La PPV 23-valente es independiente de los linfocitos T

La PCV heptavalente estimula T_H2 en niños

Estreptococos *viridans* y no hemolíticos

El grupo *viridans* incluye todos los estreptococos alfahemolíticos restantes luego de que se han aplicado los criterios para definir los estreptococos y neumococos piógenos. En un sentido característico, los miembros de la flora normal de las cavidades bucal y nasofaríngea tienen los rasgos bacteriológicos básicos de los estreptococos, pero carecen de los antígenos, toxinas y virulencia específicos de los otros grupos. Aunque el grupo *viridans* incluye muchas especies (cuadro 25-2), en general no se les identifica por completo en la práctica clínica porque existe poca diferencia entre ellos en cuanto a importancia clínica.

Las especies alfahemolíticas "restantes" se encuentran en la flora respiratoria

Aunque su virulencia es muy baja, las cepas *viridans* pueden causar enfermedad cuando están protegidas contra las defensas del hospedador. El principal ejemplo es la endocarditis bacteriana subaguda. En esta enfermedad, los estreptococos *viridans* llegan a las válvulas cardiacas, que ya presentan daño anterior, como resultado de bacteriemia transitoria asociada con manipulaciones, como extracción dental, que alteran su hábitat natural. Protegidos de la fibrina y de las plaquetas, se multiplican en la válvula, causando enfermedad local y sistémica que es mortal si no recibe tratamiento. La producción extracelular de glucanos, que son polímeros complejos de polisacárido, puede mejorar su adhesión a las válvulas cardiacas de una manera similar a la patogénesis de la caries dental por *S. mutans* (consulte el capítulo 60). El curso clínico de la endocarditis por estreptococo *viridans* es subagudo, con un progreso lento a lo largo de semanas o meses (vea el capítulo 66). Se le trata eficazmente con penicilina, pero si no se recibe tratamiento, es fatal en todos los casos. La enfermedad se asocia en particular con válvulas dañadas por fiebre reumática recurrente. La disminución en la ocurrencia de cardiopatía reumática ha disminuido la incidencia de este tipo particular de endocarditis.

Las especies con baja virulencia pueden causar endocarditis bacteriana

La producción de glucano mejora su adhesión

ENTEROCOCOS

Bacteriología

Hasta que los estudios sobre homología del DNA dictaron su separación dentro del género *Enterococcus*, estas bacterias estaban clasificadas como estreptococos. De hecho, las especies enterocócicas más comunes comparten las características bacteriológicas previamente descritas para los estreptococos piógenos, incluyendo la presencia del antígeno del grupo D de Lancefield. El término "enterococo" se deriva de su presencia en las vías intestinales y de las muchas características bioquímicas y de cultivo que reflejan ese hábitat; incluyen la capacidad para crecer en presencia de elevadas concentraciones de sales biliares y cloruro de sodio. La mayoría de los enterococos producen colonias no hemolíticas y alfahemolíticas que son más grandes que las de la mayoría de los estreptococos. Se reconoce una docena de especies con base en sus reacciones bioquímicas y de cultivo (cuadro 25-2), de las cuales *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* son las más comunes.

Estas bacterias, antes consideradas estreptococos, poseen el antígeno del grupo D

Estos habitantes intestinales resisten la actividad de las sales biliares

Enfermedad por enterococo

CÁPSULA CLÍNICA

Los enterococos causan infección casi de manera exclusiva en pacientes hospitalizados que han pasado por traumatismos, cirugía abdominal o que tienen defensas comprometidas. Los principales sitios son las vías urinarias y los tejidos blandos adyacentes a la flora intestinal donde residen las especies de enterococos. A menudo, las infecciones mismas son leves y no tienen características clínicas específicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterococos forman parte de la flora intestinal normal. Aunque tienen la capacidad para producir enfermedades en muchos entor-

nos, el ambiente de los hospitales es donde ha ocurrido un incremento sustancial en los últimos dos decenios. Los pacientes que han sido sometidos a cirugía abdominal extensa, trasplante o implante de catéteres permanentes, o que pasan por procedimientos como diálisis peritoneal, están en mayor riesgo. Las estancias prolongadas en un hospital y los tratamientos previos con antimicrobianos, en particular vancomicina, cefalosporinas o aminoglucósidos, también representan factores de riesgo. La mayoría de las infecciones se adquieren de la flora endógena, pero se ha documentado el contagio entre pacientes. De 10 a 15% de todas las infecciones intrahospitalarias de vías urinarias, intraabdominales y del torrente sanguíneo se deben a enterococos.

La infección endógena se asocia con procedimientos médicos

PATOGÉNESIS

Los enterococos son una causa importante de enfermedad en entornos hospitalarios especializados, pero no son muy virulentos; por sí solos no producen una enfermedad fulminante y, en el caso de infecciones en heridas y tejidos blandos, en general están combinados con otros miembros de la flora intestinal. Existen quienes incluso dudan de su importancia cuando se les aísla junto con los miembros más virulentos de las enterobacterias o *Bacteroides fragilis*. Se ha mostrado que *E. faecalis* forma biopelículas y posee proteínas superficiales que se adhieren al epitelio urinario pero, en general, los enterococos carecen de factores de virulencia.

Se desconocen factores de virulencia

Enfermedad por enterococos: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los enterococos causan infecciones de las vías urinarias (IVU) de naturaleza oportunista y, en ocasiones, infecciones en heridas y tejidos blandos que, en gran medida, se asemejan a las producidas por las enterobacterias. A menudo, las infecciones se asocian con manipulación de las vías urinarias, carcinomas, enfermedad de vías biliares y trastornos gastrointestinales. Es frecuente que los catéteres vasculares o peritoneales sean puntos de ingreso. Las infecciones de las vías respiratorias son poco comunes. A veces existe bacteriemia asociada, la cual puede dar por resultado el desarrollo de endocarditis en válvulas cardiacas que tienen un daño previo.

Las IVU e infecciones de tejidos blandos son las más comunes

TRATAMIENTO

La característica sobresaliente de los enterococos son sus niveles altos y cada vez mayores de resistencia a los fármacos antimicrobianos. Su relativa resistencia inherente a la mayoría de los betalactámicos (en especial las cefalosporinas) y su alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos pueden considerarse como un tipo de factor de virulencia en el ambiente hospitalario, donde estas sustancias se emplean de manera general. También, los enterococos tienen medios particularmente eficientes para adquirir genes de resistencia por plásmidos y transposones provenientes de sí mismos o de otras especies. Todos los enterococos requieren de 4 a 16 μg/ml de penicilina para inhibirlos, debido a una disminución en la afinidad de sus proteínas fijadoras de penicilina por todos los betalactámicos. Los mayores niveles de resistencia han estado aumentando, incluyendo el surgimiento de cepas productoras de betalactamasa, en particular entre *E. faecalis*. Los genes de betalactamasa en estas cepas son idénticos a los de *S. aureus*. Por fortuna, las cepas que producen betalactamasas no se han diseminado ampliamente. La ampicilina sigue siendo el fármaco que tiene la actividad más consistente contra los enterococos.

La resistencia inherente aumenta con el surgimiento de la betalactamasa

Los enterococos comparten con los estreptococos una resistencia a los aminoglucósidos con base en la incapacidad del antibiótico para transportarse en forma activa dentro de la célula. A pesar de esto, muchas cepas de enterococos se inhiben y destruyen en forma rápida con bajas concentraciones de penicilina cuando ésta se combina con un aminoglucósido. En tales condiciones, la acción de la penicilina sobre la pared celular permite que el aminoglucósido entre en la célula, donde puede actuar sobre su sitio ribosómico. Algunas cepas muestran un alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos debido a mutaciones en el sitio ribosómico de fijación o la presencia de enzimas desactivadoras de aminoglucósidos. Estas cepas no demuestran efectos sinérgicos con la penicilina.

La sinergia entre penicilina y aminoglucósidos se basa en el acceso a los ribosomas

En fechas recientes ha surgido una resistencia a la vancomicina, el antibiótico más utilizado para las cepas resistentes a la penicilina. La resistencia a la vancomicina se debe a un cambio sutil en los precursores de peptidoglucano, que se generan por ligasas que modifican los aminoácidos terminales en el entrecruzamiento de las cadenas laterales donde se enlazan los betalactámicos. Las modificaciones reducen 1 000 veces la afinidad de fijación de las penicilinas, sin una pérdida notable en la fortaleza del peptidoglucano. Aunque los hospitales varían, la tasa promedio de resistencia en enterococos obtenidos de unidades de terapia intensiva es cercana a 20%. Los enterococos tienen una resistencia consistente a las sulfonamidas y, con frecuencia, son resistentes a las tetraciclinas y eritromicina ::: resistencia a la vancomicina, pág. 324.

La resistencia a la vancomicina es una amenaza que está en progreso

Las ligasas modifican las cadenas laterales de peptidoglucano

La ampicilina sigue siendo el medicamento a elegir para la mayoría de las IVU e infecciones leves de tejidos blandos. Las infecciones más graves, en particular la endocarditis, por lo general se tratan con combinaciones de una penicilina y un aminoglucósido. La vancomicina se emplea para cepas resistentes a la ampicilina en combinación con otros fármacos, según lo indiquen las pruebas de susceptibilidad. Si la cepa es resistente a la vancomicina, la alternativa es utilizar linezolida.

Se emplean ampicilina o combinaciones de antimicrobianos

ESTUDIO DE CASO

IRRITACIÓN DE GARGANTA, SOPLO CARDIACO Y DOLOR E INFLAMACIÓN EN LAS ARTICULACIONES

Un niño varón de ocho años acude con antecedentes de un día de fiebre (39 °C) asociada con inflamación dolorosa de la muñeca y rodilla izquierdas. El paciente había tenido faringitis dos semanas antes de la presente enfermedad y recibió tratamiento con salicilatos. No se obtuvieron cultivos. La última historia clínica fue esencialmente negativa y el niño no tenía antecedentes de alergia a fármacos, pérdida de peso, exantema, disnea o enfermedades de sus hermanos.

Exploración física: Temperatura (39 °C), presión arterial 120/80 mm Hg, pulso 110/min, respiraciones 28/min. El paciente presentaba mal semblante. Evitaba el movimiento en la muñeca y rodilla izquierdas, que estaban inflamadas, rojas, calientes y sensibles. Mostraba moderada irritación bucofaríngea sin exudado y un ganglio linfático cervical derecho agrandado con un tamaño estimado de 1 × 1 cm. El precordio se palpó activo y se podía percibir frémito sistólico. La auscultación del corazón reveló frecuencia cardiaca de 120/min, sonidos cardiacos normales y un soplo holosistólico de grado III/IV sobre el vértice sin irradiación a la axila. Los pulmones estaban despejados. No había presencia de acometida peristáltica o hepatoesplenomegalia y el examen neurológico fue normal.

ESTUDIO DE CASO

DATOS DE LABORATORIO:

Hemoglobina 12 g, hematócrito 37%, leucocitos 16 500/mm^3

Tasa de sedimentación 90 mm/h

Examen general de orina: normal

Serología: antiestreptolisina O (ASO), 666 unidades Todd (normal <200)

Radiografía de tórax: normal (sin cardiomegalia)

Cultivo laríngeo: negativo para estreptococos betahemolíticos grupo A

Hemocultivo: negativo

Electrocardiograma: esencialmente normal, excepto por leve depresión del segmento ST y cambios inespecíficos de ondas T en V6

Aspiración de rodilla izquierda: 3 ml de líquido amarillo y turbio

Leucocitos: 3 000/mm^3, principalmente polimorfonucleares

Tinción de Gram: negativa

Cultivo: sin crecimiento

PREGUNTAS

■ Es más probable que el padecimiento de este paciente sea un caso de:

A. Faringitis estreptocócica
B. Escarlatina
C. Choque tóxico por estreptococos
D. Fiebre reumática
E. Glomerulonefritis posestreptocócica

■ Los datos cardiacos y articulares de este niño se deben a:

A. Exotoxinas pirógenas estreptocócicas circulantes
B. Estreptolisina O circulante
C. Anticuerpo dirigido contra proteína M
D. Anticuerpo dirigido contra estreptolisina O (ASO)
E. Estreptococos del grupo A circulantes

■ La enfermedad se pudo haber prevenido mediante:

A. Tratamiento con penicilina para la faringitis estreptocócica
B. Tratamiento con penicilina al inicio del dolor en articulaciones
C. Aspirina en cualquier momento
D. Vacuna antiestreptococo en la lactancia
E. No existe prevención

■ La etiología de la faringitis estreptocócica debería haberse establecido mediante:

A. Títulos de ASO
B. Cultivo faríngeo
C. Detección del antígeno en la faringe
D. Exudado en las amígdalas
E. Presencia de linfadenopatía cervical

RESPUESTAS

1(D), **2**(C), **3**(A), **4**(B)

CAPÍTULO 26

Corynebacterium, Listeria y Bacillus

De modo que el Asmático Mark, sentado en una esquina cantaba su diftérico *blues*.

—Frank Zappa

El presente capítulo incluye a una gran variedad de bacilos grampositivos muy patógenos que en la actualidad no son causantes comunes de enfermedad humana. Su importancia médica radica en las lecciones que se aprendieron cuando eran más comunes y la amenaza continua que su existencia representa. *Corynebacterium diphtheriae*, causante de la difteria, es un prototipo de la enfermedad toxigénica. *Listeria monocytogenes* es una causa esporádica de meningitis y de otras infecciones en el feto, en neonatos y en hospedadores inmunocomprometidos. Los sucesos de 2001 han servido como doloroso recordatorio de que *Bacillus anthracis*, causante del carbunco, sigue siendo el agente con el máximo potencial de bioterrorismo. Las características de estos bacilos se presentan en el **cuadro 26-1**.

CORINEBACTERIAS

Las corinebacterias (del griego *koryne*, mazo) son pequeñas y pleomorfas. El género *Corynebacterium* incluye a diversas especies de bacilos grampositivos aerobios y facultativos. Las células tienden a tener extremos en forma de mazo y a menudo permanecen unidas después de dividirse, formando disposiciones de "letras chinas" o empalizadas. No se forman esporas. En términos generales, el crecimiento máximo se obtiene bajo condiciones aerobias en medios enriquecidos con sangre u otros productos animales, pero muchas cepas crecen anaeróbicamente. En forma típica, las colonias en agar sangre son pequeñas (1 a 2 mm) y la mayoría son no hemolíticas. Se produce catalasa y muchas cepas producen ácido (por lo general ácido láctico) a través de fermentación de carbohidratos. La estructura de la superficie y pared celular es similar a la de otras bacterias grampositivas.

Bacilos pleomorfos en forma de mazo

Corynebacterium diphtheriae

C. diphtheriae produce una poderosa exotoxina que es la responsable de la difteria. Otras corinebacterias son habitantes comensales no patogénicos de la faringe, nasofaringe, uretra distal y piel; de manera colectiva se les denomina "difteroides". Las especies que se asocian con enfermedades se incluyen en el **cuadro 26-2**.

CUADRO 26-1 Características de los bacilos aerobios grampositivos

ORGANISMO	CÁPSULA	ENDOSPORAS	MOTILIDAD	TOXINAS	FUENTE	ENFERMEDAD
Corynebacterium diphtheriae	–	–	–	DT	Casos humanos, portadores	Difteria
Listeria monocytogenes	–	–	+	LLO	Alimentos, animales	Meningitis, bacteriemia
Bacillus						
B. anthracis	+	–	–	Exotoxina[a]	Productos animales importados	Carbunco
B. cereus	–	+	+	Enterotoxina, toxina piogénica	Ubicuo	Intoxicación alimentaria, infección oportunista
Otras especies	–	+	+		Ubicuo	

DT, toxina diftérica; LLO, listeriolisina O

[a] La exotoxina contiene tres componentes: factor letal, antígeno protector y factor de edema.

CUADRO 26-2 Otros bacilos aerobios y facultativos grampositivos

ORGANISMO	CARACTERÍSTICAS	EPIDEMIOLOGÍA	ENFERMEDAD
Corynebacterium ulcerans	Cercanamente emparentado con *C. diphtheriae*, incluyendo la capacidad de producir pequeñas cantidades de DT	Similar a la difteria, también infecta animales	Faringitis
C. jeikeium	Multirresistente, a menudo susceptible únicamente a la vancomicina	Se adquiere de la colonización de la piel	Bacteriemia, colonización de catéteres IV
Erysipelothrix rhusiopathiae	Se asemeja a las corinebacterias y a *Listeria*	Inoculación traumática de animales y materia orgánica en descomposición	Erisipeloide, inflamación dolorosa eritematosa de la piel de lenta extensión. Enfermedad ocupacional de pescadores, carniceros y veterinarios
Lactobacillus spp.	Bacilos largos y delgados con terminaciones cuadradas que a menudo forman cadenas extremo a extremo	Flora oral, gastrointestinal y vaginal normal	Ninguna infección humana. *L. acidophilus* representa un papel en la patogénesis de las caries dentales
Propionibacterium	Se asemejan a las corinebacterias, anaerobios o microaerófilos	Flora cutánea normal	Causa inusual de endocarditis bacteriana

DT, toxina diftérica; IV, intravenosos.

C. diphtheriae produce exotoxinas
Otras corinebacterias se conocen como difteroides

Bacteriología

C. diphtheriae se diferencia de otras corinebacterias por la aparición de colonias en medios selectivos que se utilizan para su aislamiento y por una variedad de reacciones bioquímicas. Diferentes cepas de *C. diphtheriae* pueden o no producir **toxina diftérica (DT)**. El gen de la DT está contenido en el genoma de un bacteriófago, que es lisogénico dentro del cromosoma de *C. diphtheriae*. Para las cepas que contienen este gen, la producción de DT está controlada por una proteína represora (DtxR) que responde a las concentraciones de hierro y también regula otras funciones relacionadas con toxinas.
El gen DT se encuentra en un fago lisogénico

La DT es una toxina A-B que actúa en el citoplasma a fin de inhibir la síntesis de proteínas de forma irreversible en una amplia variedad de células eucariotas. Después de la unión mediada por la subunidad B, las subunidades tanto A como B ingresan a la célula dentro de una vacuola endocítica. En el bajo pH de la vacuola, la toxina se desenvuelve, exponiendo los sitios que facilitan la translocación de la subunidad A del fagosoma al citosol. El blanco es el factor de elongación 2 (EF-2), que transfiere el RNA de transferencia del polipeptidil de sitios aceptores a donadores en el ribosoma de la célula hospedadora. La acción específica de la subunidad A es desactivar el EF-2 mediante la **ribosilación de ADP** (ADPR), que apaga la síntesis de proteínas. Los detalles de la acción de la DT se ilustran en el capítulo 1 como toxina prototípica. En sí, *C. diphtheriae* no se ve afectada porque utiliza una proteína distinta al EF-2 en la síntesis de proteínas. ::: TD, pág. 13; ADPR, pág. 279
Una subunidad ingresa al citosol por medio de una vacuola
EF-2 se desactiva por medio de la ribosilación de ADP
Se detiene la transferencia del tRNA y la síntesis de proteínas

Difteria

CÁPSULA CLÍNICA

La difteria es una enfermedad ocasionada por los efectos locales y sistémicos de la toxina diftérica, un potente inhibidor de la síntesis de proteínas. La enfermedad local es una faringitis grave que de manera característica se acompaña de una seudomembrana con placas en la garganta y la tráquea. Los aspectos de la difteria que ponen en peligro la vida se deben a la absorción de la toxina a través de la mucosa faríngea y su circulación en el torrente sanguíneo. Afecta a múltiples órganos, pero el más importante es el corazón, donde la toxina produce una miocarditis aguda.

EPIDEMIOLOGÍA

Corynebacterium diphtheriae se transmite por propagación de gotas, por contacto directo con infecciones cutáneas y, en menor grado, por medio de fomites (**figura 26-1**). Algunos sujetos se convierten en portadores convalecientes faríngeos o nasales y continúan albergando al organismo por semanas, meses o más. La difteria es inusual en localizaciones donde se utiliza la inmunización generalizada. Por ejemplo, en la actualidad, se informa de menos de 10 casos por año en EUA. Por lo general, éstos se presentan como pequeños brotes en poblaciones que no han recibido una inmunización adecuada, como en el caso de trabajadores migrantes, población flotante y personas que rechazan la inmunización con base en sus creencias religiosas. Han pasado más de 25 años desde que cualquier brote haya excedido los 50 casos.
Se transmite por gotas respiratorias

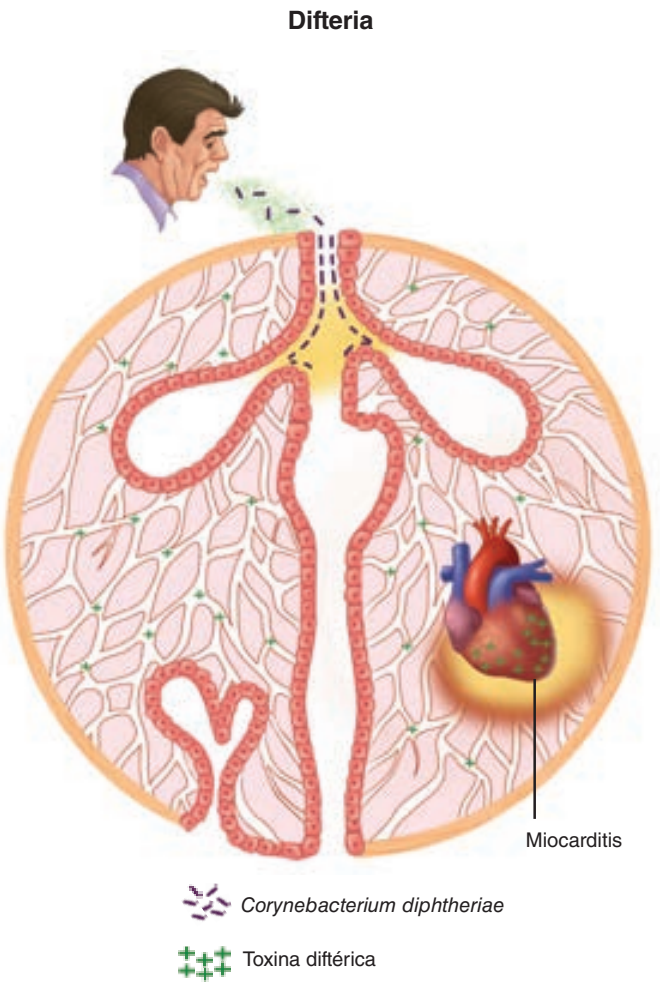


FIGURA 26-1. Generalidades de la difteria. La infección por *Corynebacterium diphtheriae* se adquiere por la propagación de gotas respiratorias. Se infectan la garganta y las vías aéreas superiores, pero no hay invasión. La toxina diftérica (DT) producida en el sitio primario se absorbe en el torrente sanguíneo y afecta a múltiples órganos, en particular el corazón, donde se produce miocarditis aguda.

La mayoría de los casos se presenta en la población flotante no inmunizada

La difteria se sigue presentando en países en vías de desarrollo y en sitios donde se ha visto alterada la infraestructura de salud pública. Por ejemplo, en la exUnión Soviética, donde el número anual de casos de difteria se ha encontrado por debajo de los 200, se presentaron más de 47 000 casos y 1 700 muertes entre 1990 y 1995. Este brote se presentó después de la reintroducción de *C. diphtheriae* en una población donde se habían desplomado los sistemas de salud pública a causa de la situación política. La reanudación de la inmunización efectiva hizo que las tasas de difteria regresaran a sus niveles originales.

Los brotes se presentan cuando disminuyen las tasas de inmunización

PATOGÉNESIS

Corynebacterium diphtheriae tiene poca capacidad invasiva y la difteria se debe a los efectos locales y sistémicos de la DT, una exotoxina proteica con características citotóxicas poderosas (**figura 26-2**). Inhibe la síntesis de proteínas en extractos libres de células de prácticamente todas las células eucariotas, desde protozoarios y levaduras hasta plantas superiores y humanos. Su toxicidad para células intactas varía entre mamíferos y órganos, principalmente a causa de las diferencias en fijación y captación de la toxina. En el caso de los humanos, la subunidad B se fija a uno de los receptores comunes de las eucariotas, que regula el crecimiento y diferenciación de las células, con lo que toma ventaja de la función celular normal.

La subunidad A inhibe la síntesis de proteínas

La fijación de la subunidad B determina la susceptibilidad celular

La producción de la DT tiene efectos tanto locales como sistémicos. A nivel local, su acción sobre las células epiteliales conduce a necrosis e inflamación, formando una seudomembrana compuesta de un conglomerado de fibrina, leucocitos y sedimentos celulares. La extensión de la seudomembrana varía de una placa local a una cobertura amplia que abarca gran parte del árbol traqueobronquial. La absorción y circulación de la DT permiten que se fije a lo largo del cuerpo. Las células del miocardio son las más afectadas; a la larga, se desarrolla miocarditis aguda.

Los efectos locales producen una seudomembrana

La absorción de la DT conduce a miocarditis

INMUNIDAD

La toxina diftérica es antigénica y estimula la producción de anticuerpos antitoxina protectores durante la infección natural. Tratar la toxina con formalina produce un **toxoide**, que retiene la antigenicidad, pero no la toxicidad de la toxina nativa y que se utiliza en la inmunización en contra de la enfermedad. Queda claro que este proceso desactiva al fragmento B en términos funcionales. El que también desactive al fragmento A o que prevenga su capacidad para disociarse del fragmento B es algo que aún no se sabe. Los estudios moleculares de la estructura y acción de la subunidad A sugieren que otro abordaje de inmunización podría ser el diseño genético de la subunidad A de modo que sea incapaz de fijar EF-2 al tiempo que retiene su antigenicidad.

Los anticuerpos neutralizan la toxina

El toxoide es la DT desactivada por formalina

Difteria: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Después de un periodo de incubación de 2 a 4 días, la difteria por lo normal se manifiesta como faringitis o amigdalitis. De manera típica se presentan malestar, irritación de la garganta y fiebre, además de que se desarrolla un parche de exudado o membrana sobre las amígdalas, campanilla, paladar suave o pared faríngea. Esta seudomembrana grisácea-blancuzca (**figura 26-3**) se adhiere a la membrana mucosa y puede extenderse desde el área bucofaríngea y descender por la laringe y la tráquea. Es común la adenitis cervical asociada y, en casos graves, la adenitis cervical y el edema producen una apariencia de "cuello de toro". En casos no complicados, la infección se resuelve de manera gradual y la membrana se expectora después de 5 a 10 días.

La faringitis grave puede presentarse con exudado o membrana

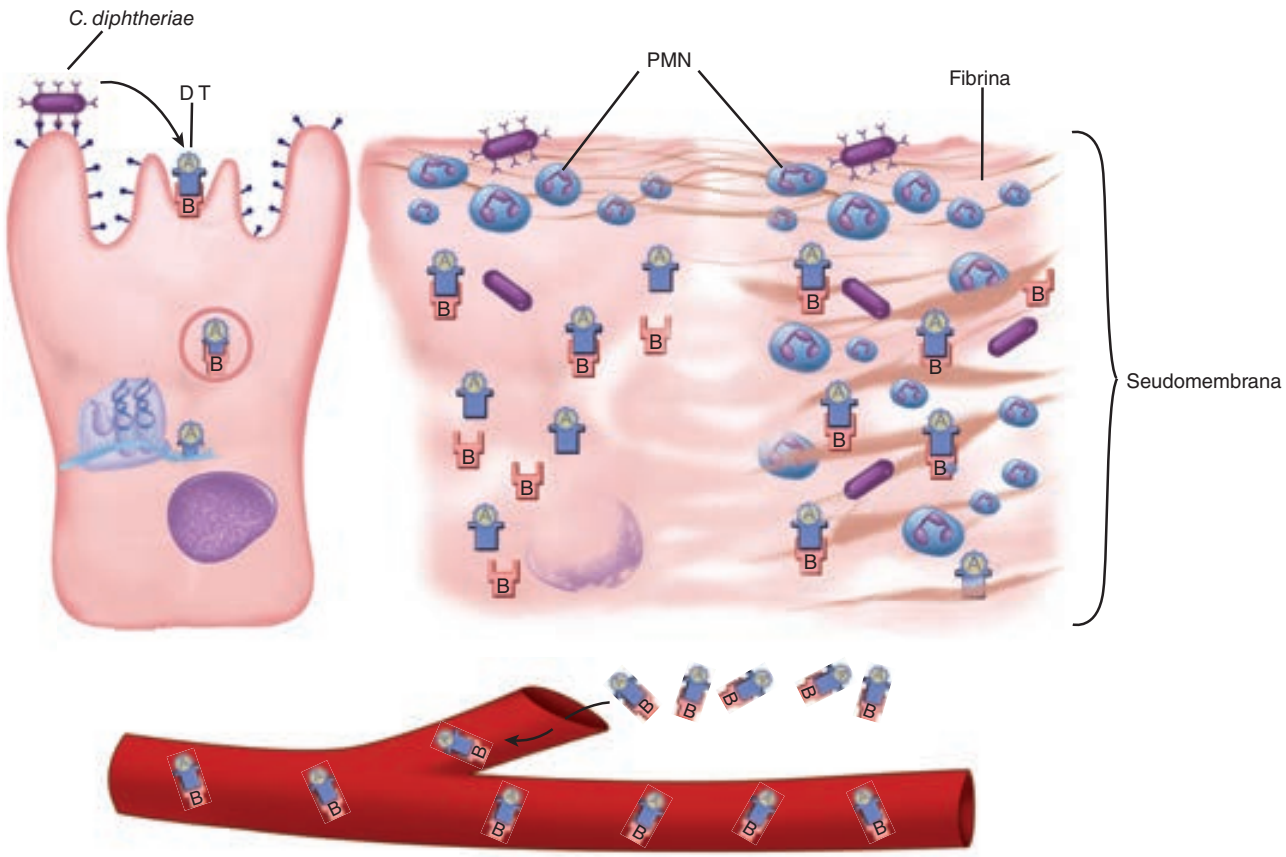


FIGURA 26-2. Vista celular de la difteria. (*Izquierda*) *Corynebacterium diphtheriae* se fija a las células epiteliales y secreta toxina diftérica (DT). La toxina A-B ingresa en la célula y la subunidad A sale de la vacuola endocítica. Dentro del citoplasma, la subunidad A cataliza la ribosilación de ADP de EF-2, que inhibe la síntesis de proteínas en el ribosoma (vea la figura 1-7). (*Centro*) La célula empieza a morir y la inflamación superficial atrae neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y fibrina. (*Derecha*) La célula se destruye y los componentes inflamatorios se fusionan en una seudomembrana. Las bacterias no invaden, pero la DT ingresa en el torrente sanguíneo.

Las complicaciones y efectos letales de la difteria son el producto de la obstrucción respiratoria o de los efectos sistémicos de la DT absorbida en el sitio de la infección. La obstrucción mecánica de las vías aéreas producida por la seudomembrana, edema y hemorragia puede ser repentina y completa, y puede conducir a la sofocación, en especial si grandes secciones de la seudomembrana se separan de la superficie epitelial de la tráquea o la laringe. La DT absorbida al torrente sanguíneo ocasiona daños en diversos órganos, de mayor gravedad en el corazón. La miocarditis diftérica (**figura 26-4**) se puede detectar por medio de electrocardiografía en dos tercios de los pacientes y es lo bastante seria como para producir disfunciones cardiacas en hasta 25% de los pacientes. Aparece durante la segunda o tercera semana y se manifiesta por agrandamiento cardiaco, arritmia e insuficiencia cardiaca congestiva con disnea. El compromiso del sistema nervioso aparece más tarde en el curso de la enfermedad y con mayor frecuencia implica la parálisis del paladar suave, de los músculos oculomotores (del ojo) o de grupos musculares selectos. La parálisis es reversible y normalmente no es grave a menos que se vea comprometido el diafragma. La enfermedad se resuelve al formarse el anticuerpo antitoxina.

La seudomembrana puede obstruir las vías aéreas

La miocarditis por DT puede conducir a insuficiencia cardiaca congestiva

Corynebacterium diphtheriae puede producir infecciones no respiratorias, en especial en la piel. La lesión característica, que varía de una simple pústula a una ulceración crónica que no sana, es más común en regiones tropicales y calientes y áridas. Son poco frecuentes las complicaciones cardiacas y neurológicas en el caso de estas infecciones, lo que sugiere que la eficiencia de la producción o absorción de la toxina es baja en comparación con la que se presenta en las infecciones respiratorias.

La difteria cutánea produce una lesión ulcerativa

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial de la difteria es totalmente clínico. En la actualidad no existen pruebas rápidas de laboratorio de suficiente valor para influir en las decisiones relacionadas con la administración de la antitoxina. Los frotis directos de las áreas infectadas de la garganta no son herramientas diagnósticas confiables. El diagnóstico definitivo se logra mediante el aislamiento e identificación de *C. diphtheriae* a partir del sitio de infección y por la demostración de su toxigenicidad. El aislamiento normalmente se logra con un medio selectivo que contiene telurito de potasio (agar Tinsdale).

El diagnóstico primario es clínico

El cultivo requiere de un medio especial

FIGURA 26-3. Difteria. Apariencia típica de la seudomembrana diftérica adherida a la bucofaringe de este niño. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Se debe reconocer que aunque el diagnóstico de difteria podía llevarse a cabo y confirmarse con gran confianza en el pasado, ahora resulta más difícil porque la experiencia con la enfermedad es poco común. La mayoría de los médicos nunca han visto un caso de difteria y la mayor parte de los laboratorios nunca han aislado al organismo ni tienen el medio requerido en existencia. Dado que los procedimientos de cultivo de rutina no detectan *C. diphtheriae*, el médico debe notificar al laboratorio por adelantado acerca de sus sospechas de difteria. Por lo general, se requiere de dos días para excluir la presencia de *C. diphtheriae* (es decir, no se aíslan colonias en agar Tinsdale); sin embargo, se necesita de mayor tiempo para completar las pruebas de identificación y toxigenicidad en el caso de cultivos positivos.

Se debe notificar al laboratorio por adelantado en caso de sospecha

TRATAMIENTO

El tratamiento de la difteria se dirige a la neutralización de la toxina con la eliminación concurrente del organismo. La primera es la más crítica y se lleva a cabo mediante la administración puntual de una antitoxina diftérica, un antisuero que se produce con caballos. Debe aplicarse de inicio porque sólo neutraliza la toxina circulante y no tiene efecto alguno sobre la toxina ya fijada o dentro de las células. *C. diphtheriae* es susceptible a una variedad de antimicrobianos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, eritromicina y tetraciclina. De ellas, la eritromicina ha resultado ser la más eficaz. Las complicaciones de la difteria se manejan primordialmente con medidas de soporte.

La terapia con antitoxina se dirige a la neutralización de toxina libre

La eritromicina es la terapia antimicrobiana más efectiva

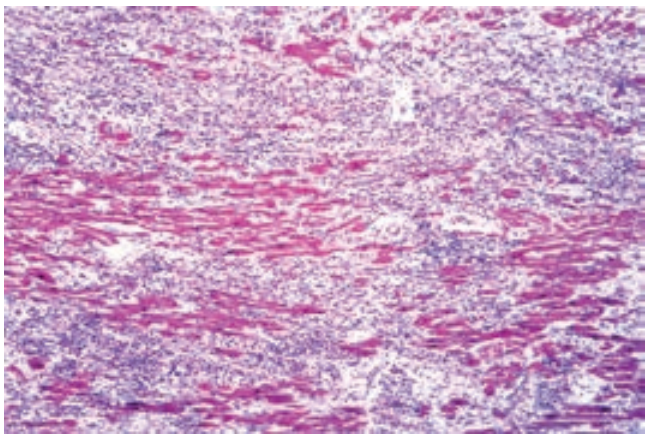


FIGURA 26-4. Miocarditis diftérica. La presencia de necrosis e inflamación en esta sección del miocardio son producto de un caso fatal de difteria. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

PREVENCIÓN

El pilar de la prevención de la difteria es la inmunización. La vacuna es de gran eficacia. Entre tres y cuatro dosis de toxoide diftérico producen inmunidad mediante la estimulación de la producción de antitoxina. La serie inicial se inicia en el primer año de vida. Las inmunizaciones de refuerzo a intervalos de 10 años mantienen la inmunidad. Los individuos completamente inmunizados pueden adquirir una infección por *C. diphtheriae,* ya que los anticuerpos se dirigen sólo en contra de la toxina, pero la enfermedad es leve. La infección grave y la muerte tan sólo se presentan en individuos no inmunizados o con una inmunización deficiente. La inmunización con toxoide DT evita la enfermedad grave mediada por la toxina.

LISTERIA MONOCYTOGENES

Bacteriología

Listeria monocytogenes es un bacilo grampositivo con algunas características bacteriológicas que se asemejan tanto a las corinebacterias como a los estreptococos. En frotis teñidos de material clínico y de laboratorio, los organismos se asemejan a los difteroides. *Listeria* no son difíciles de desarrollar en cultivos y producen pequeñas colonias betahemolíticas en agar sangre. Esta especie es capaz de crecer lentamente en el frío incluso a temperaturas de hasta 1 °C. Las especies de *Listeria* son catalasa-positivas, lo que las distingue de los estreptococos, y producen una motilidad de volteretas en medios líquidos a temperaturas menores a 30 °C que las distinguen de las corinebacterias.

Los bacilos se asemejan a las corinebacterias

Las colonias son betahemolíticas

Se reconocen 11 serotipos de *L. monocytogenes* con base en antígenos flagelares y de la superficie somática, pero la mayoría de los casos humanos se limitan solamente a tres serotipos (1/2a, 1/2b, 4b). Los principales factores de virulencia son las proteínas de superficie asociadas con la invasión, denominadas **internali-**

nas, así como una citotoxina formadora de poros, la **listeriolisina O** (LLO).
Las internalinas y la LLO potencian su virulencia

Listeriosis

CÁPSULA CLÍNICA

A menudo, la listeriosis es una infección insidiosa en los humanos. La infección de un feto o neonato pueden ocasionar la mortinatalidad o la sepsis neonatal fulminante. En la mayoría de los adultos, normalmente sólo se presentan manifestaciones generales como fiebre y malestar que se asocian y, a la larga, se rastrean hasta localizar una bacteriemia.

EPIDEMIOLOGÍA

Listeria monocytogenes se encuentra difundida en la Naturaleza, en la tierra, aguas subterráneas, vegetación en putrefacción y en el tracto intestinal de distintos animales, incluyendo a aquellos que asociamos con nuestra fuente de alimentos (p. ej., aves y ungulados). La importancia de la transmisión de listeriosis por alimentos (**figura 26-5**) no se reconoció sino hasta principios del decenio de 1980-1989. Un brote muy publicitado en California en 1985 implicó el consumo de quesos suaves estilo mexicano y provocó 86 casos y 29 muertes. La mayoría de los casos se presentó entre pares madre-lactante. Los brotes debidos a productos lácteos se han rastreado a contaminación posterior a la pasteurización o a falta de acatamiento en cuanto a pautas temporales y de temperatura. Una característica importante de algunas epidemias ha sido la capacidad de *L. monocytogenes* de desarrollarse a temperaturas de refrigeración, lo que permite que los reducidos números de organismos alcancen dosis infecciosas durante el almacenamiento. Esta persistencia se ve potenciada por su capacidad de formar biopelículas, lo que hace que las superficies y los empaques sean más difíciles de descontaminar. El aumento en la concientización ha incluido a muchos otros productos alimenticios, en especial aquellos preparados a partir de productos animales listos para comer como salchichas y *delicatessen* de productos de aves de corral.
Difundida en la naturaleza y los animales
La transmisión por alimentos proviene de productos animales
El crecimiento a temperaturas frías y las biopelículas potencian su infectividad

Listeria monocytogenes también puede transmitirse vía transplacentaria al feto, presumiblemente después de la diseminación hematógena en la madre. También se puede propagar a los recién nacidos dentro del canal de parto de modo similar a los estreptococos del grupo B. La listeriosis aún no es una enfermedad de declaración obligatoria en EUA, pero estudios de vigilancia activa indican que existe la posibilidad de que dé cuenta de más de 1 000 casos y 200 muertes por año. La mayoría de los casos se presentan en los extremos de la vida (p. ej., lactantes menores de un mes de edad o adultos mayores de 60 años de edad).

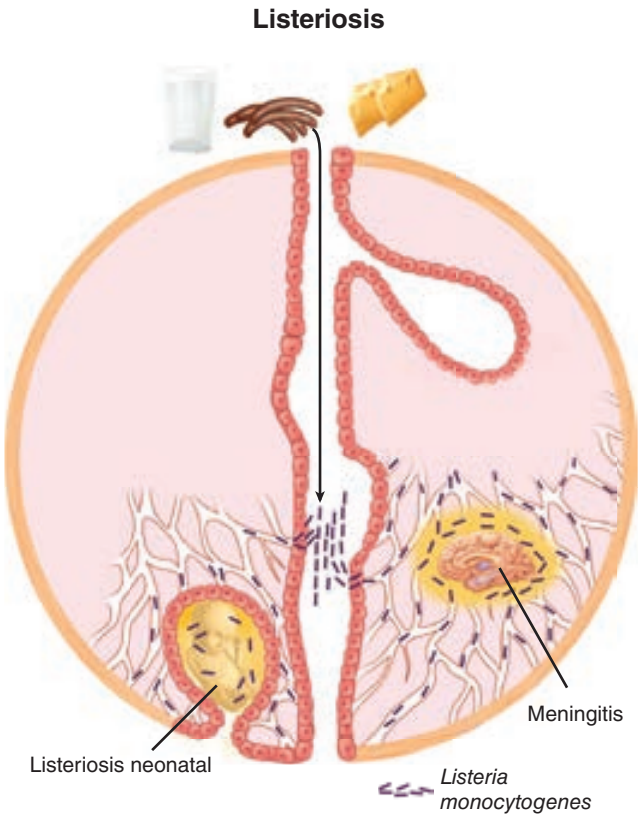


FIGURA 26-5. Generalidades de la listeriosis. *Listeria monocytogenes* se ingiere en productos lácteos y cárnicos. Invade a través de la mucosa intestinal y produce bacteriemia. Es posible que el organismo se infiltre en otros sitios, en especial en el cerebro (meningitis), o en el feto durante el embarazo.

Puede presentarse la transmisión transplacentaria y dentro del canal de parto

PATOGÉNESIS

Los modelos animales de *L. monocytogenes* se han utilizado desde hace tiempo para el estudio de la inmunidad mediada por células debido a la capacidad del organismo para crecer en macrófagos no inmunitarios y el requerimiento de macrófagos activados para la depuración de la infección. *L. monocytogenes* es capaz de inducir su propia captación por fagocitos profesionales y no profesionales, incluyendo enterocitos, fibroblastos, dendritas, hepatocitos, células endoteliales, células M y macrófagos. El primer paso en este proceso se lleva a cabo cuando la **internalina** de la superficie se fija a un receptor de la célula hospedadora (E-cadherina) y se internaliza dentro de una vacuola endocítica. Una vez dentro de la célula, el organismo escapa del fagosoma al citosol en un proceso mediado por LLO formadora de poros y fosfolipasas bacterianas. ::: invasión, pág. 302
Crece en macrófagos no inmunes
La internalina de la superficie inicia la invasión celular
La LLO ayuda al escape del fagosoma al citosol

Una vez dentro del citosol, *L. monocytogenes* continúa moviéndose a través de la célula alterando el metabolismo de la actina celular y la infraestructura microtubular. Este proceso está mediado por

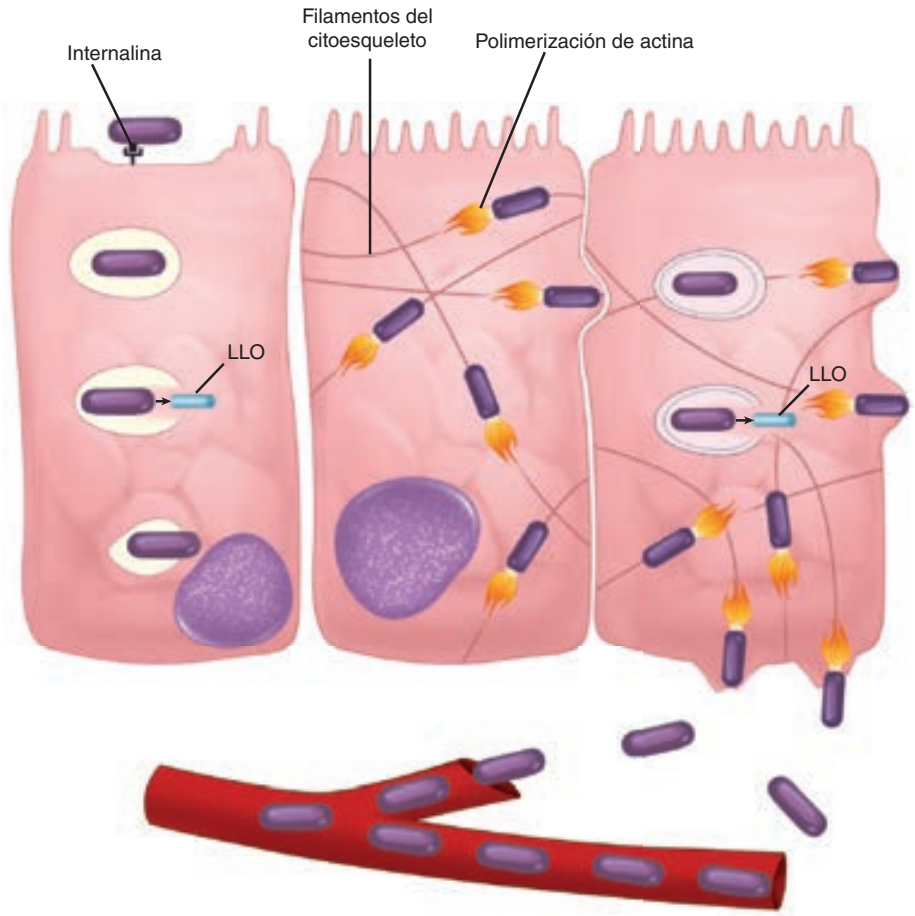


FIGURA 26-6. Listeriosis, vista celular. (*Izquierda*) La internalina de la *Listeria monocytogenes* media la fijación a un enterocito y se introduce mediante vacuola endocítica. La listeriolisina O (LLO) lisa la vacuola y el organismo escapa al interior del citoplasma. (*Centro*) El citoesqueleto se modifica y los organismos se mueven a lo largo de fibras por medio de polimerización de actina (cola de cometa) para invadir células adyacentes. (*Derecha*) Ahora, *Listeria* ha ingresado en otra célula dentro de una vacuola doble que, de nuevo, lisa la LLO. El proceso continúa con escape de la submucosa e invasión del torrente sanguíneo.

la LLO y otras proteínas, en especial una que controla la polimerización de la actina (**figura 26-6**). En este proceso, los monómeros de actina se concentran de manera secuencial directamente detrás de la bacteria, creando una "cola" bacteriana que se conecta a los largos filamentos de actina. La adición de nuevas unidades de actina a la cola impulsa al organismo a través del citosol como cometa a lo largo del cielo nocturno (**figura 26-7**). A la larga, las *Listeria* móviles llegan al borde de la célula, donde, en lugar de detenerse, se impulsan hacia la célula adyacente llevándose la membrana celular original junto con ellas. Cuando ésta se estrangula, los organismos quedan envueltos en un conjunto doble de membranas de célula hospedadora que, de nuevo, se disuelven por medio de la LLO y las fosfolipasas, liberando a los organismos e iniciando el ciclo una vez más.

La polimerización de la actina propulsa a las bacterias

Se invaden las células adyacentes y la LLO libera a las bacterias

Esta compleja estrategia permite que *L. monocytogenes* sobreviva dentro de los macrófagos al escapar del fagosoma y que se disipe de célula endotelial en célula endotelial sin exponerse al sistema inmunitario. ¿Cómo es que *Listeria* evita que la LLO destruya la membrana de la célula hospedadora desde adentro de la misma manera en que las toxinas formadoras de poros de otras bacterias lo hacen desde el exterior? En apariencia, es posible que *L. monocytogenes* no sólo regule la producción puntual de LLO, sino que también desencadene su degradación por medio de las enzimas proteolíticas de la

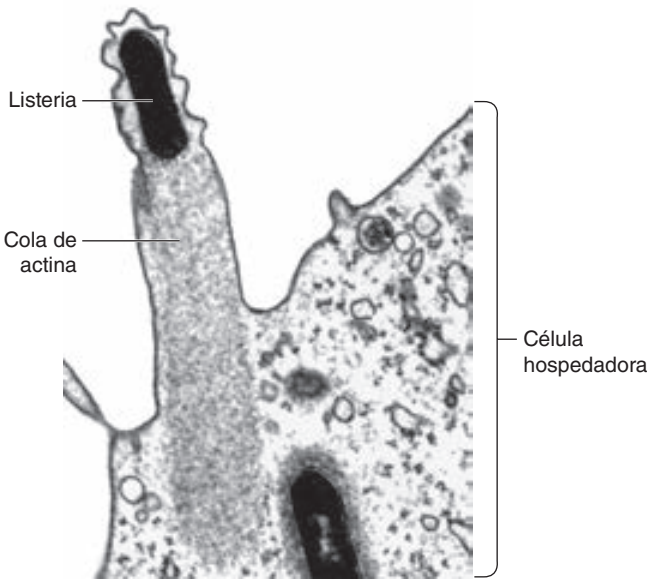


FIGURA 26-7. *Listeria monocytogenes*. Esta célula se propulsa a través de la célula y, después, más allá de la misma por las colas de actina que se forman detrás de ella. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

célula hospedadora una vez que ha abandonado la vacuola endosómica. LLO y varios otros genes, incluyendo aquellos implicados en el reacomodo de la actina, forman parte de un regulón de virulencia contenido en una isla de patogenicidad. El resultado es un despliegue quirúrgicamente preciso de los factores de virulencia.
La propagación célula a célula evita al sistema inmunitario
Diversos factores de virulencia se regulan en conjunto

INMUNIDAD

La inmunidad a la infección por *Listeria* debe poco a los mecanismos humorales y mucho a los mecanismos mediados por células. Se requiere la generación de subconjuntos antigénicamente específicos de linfocitos T CD4+ y CD8+ para la resolución de la infección y el establecimiento de una protección duradera. Los neutrófilos representan un papel en las etapas iniciales al lisar las células infectadas por *Listeria,* pero es la activación de citocinas la que revierte el crecimiento intracelular en los macrófagos. La importancia de la inmunidad celular se enfatiza por la mayor frecuencia de listeriosis en personas en que ésta se encuentra comprometida a causa de enfermedades como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), terapia de inmunosupresión, edad o embarazo. ::: activación inmunitaria, págs. 29 y 30
La activación de linfocitos T específicos para *Listeria* ofrece protección

Listeriosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Por lo general, la listeriosis no presenta manifestaciones clínicas hasta que existe una infección diseminada. En el caso de brotes por alimentos, en ocasiones se presentan manifestaciones gastrointestinales de infección primaria tales como náuseas, dolor abdominal, diarrea y fiebre. Normalmente, la infección diseminada en los adultos permanece oculta e implica fiebre, malestar y síntomas constitucionales sin enfoque evidente. *L. monocytogenes* tiene un tropismo por el sistema nervioso central (SNC), incluyendo el parénquima cerebral (encefalitis) y el tronco encefálico, pero la meningitis que ocasiona no es clínicamente diferente de aquella asociada con otros patógenos bacterianos principales (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*). La meningitis por *Listeria* sí tiene una tasa de mortalidad particularmente elevada.
La bacteriemia normalmente permanece oculta
Se producen meningitis y encefalitis

Las infecciones neonatales y puerperales aparecen en entornos similares a los de las infecciones por estreptococos del grupo B. *L. monocytogenes* parece tener la capacidad única de infectar la placenta (**figura 26-8**), posiblemente al aprovechar el leve debilitamiento de la inmunidad mediada por células que se presenta durante el embarazo. La infección intrauterina lleva a la mortinatalidad o a una infección diseminada al momento de nacimiento o cerca de éste. El riesgo de enfermedad se aumenta en personas ancianas e inmunocomprometidas, así como en mujeres en etapas tardías del embarazo. Se ha estimado que el número de casos entre pacientes con SIDA es 300 veces superior al de la población general.
La infección puerperal conduce a mortinatalidad y diseminación
Se aumenta enormemente su incidencia en pacientes con SIDA

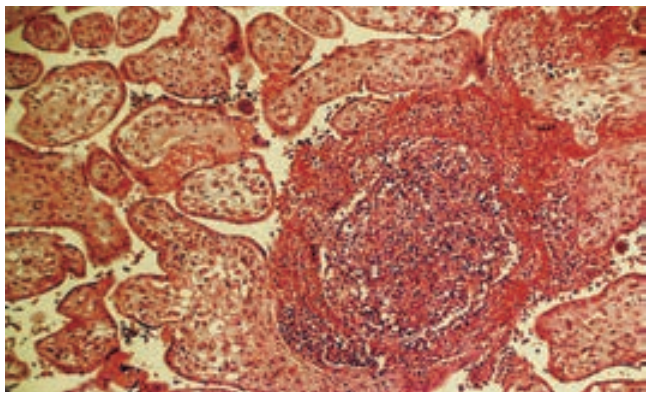


FIGURA 26-8. Placentitis por *Listeria*. Esta vellosidad placentaria se vio destruida por un microabsceso provocado por *L. monocytogenes*. Se produjo mortinatalidad. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de listeriosis se realiza mediante un cultivo de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o lesiones focales. En la meningitis, las tinciones de Gram suelen ser positivas. Con frecuencia, la primera indicación de que *Listeria* está involucrada es el descubrimiento de que las colonias betahemolíticas subcultivadas a partir de un cultivo de sangre son bacilos grampositivos en lugar de estreptococos.
Los cultivos de sangre y LCR revelan bacilos grampositivos

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Listeria monocytogenes es susceptible a la penicilina G, ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), todas las cuales se han utilizado de forma efectiva. La ampicilina, en combinación con gentamicina, se considera el tratamiento de elección para casos fulminantes y para pacientes con grave compromiso de la función de linfocitos T. Una intensa vigilancia para evitar la venta de productos cárnicos listos para comerse contaminados con *Listeria* ha conducido a una disminución marcada en la incidencia de infecciones nuevas. La evitación de productos lácteos no pasteurizados y la cocción escrupulosa de productos animales son medidas inteligentes y obligatorias para personas inmunocomprometidas. No existe vacuna disponible.
Las penicilinas y TMP-SMX son eficaces

BACILLUS

El género *Bacillus* incluye muchas especies de bacilos grampositivos aerobios o facultativos generadores de esporas. Con la excepción de una sola especie, *B. anthracis*, son saprófitos de baja virulencia difundidos en el aire, tierra, agua, polvo y productos animales. *B. anthracis* provoca la zoonosis carbunco, una enfermedad animal que de manera ocasional se transmite a los humanos.

El género se compone de organismos en forma de bastón que pueden variar de cocobacilares a filamentos encadenados relativamente largos. Las cepas móviles tienen flagelos perítricos. La formación de esporas redondas u ovaladas, que pueden ser centrales, subterminales o terminales, dependiendo de la especie, es característica del género. Las especies *Bacillus* son grampositivas; sin

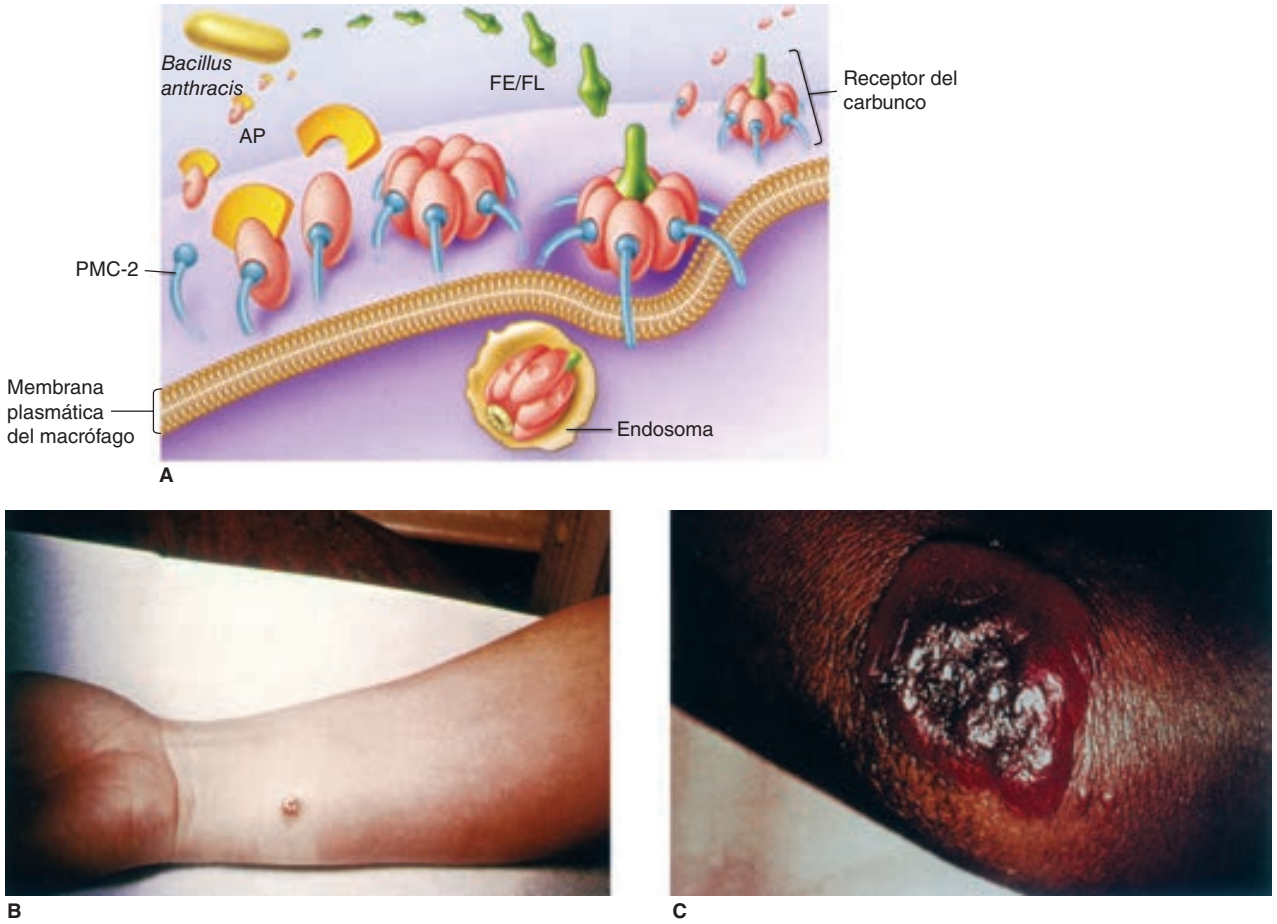


FIGURA 26-9. Carbunco. A. Una proteína llamada antígeno protector (AP) transporta otras dos proteínas, el factor de edema (FE) y el factor letal (FL) al receptor de la proteína de morfogénesis capilar 2 (PMC-2) en la membrana celular de un macrófago blanco, donde AP, FE y FL viajan a un endosoma. Entonces, AP transporta a FE y FL del endosoma al citoplasma del macrófago, donde ejercen sus efectos tóxicos. **B.** Pápula inicial de carbunco que se transforma en **C.** La escara necrótica denominada pústula maligna. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

embargo, a menudo se pierde la positividad, dependiendo de la especie y de la edad del cultivo.

Bacilos grampositivos generadores de esporas

En el caso de *Bacillus*, el desarrollo se obtiene con medios normales incubados al aire y se reduce o es ausente bajo condiciones anaerobias. Las bacterias son catalasa-positivas y metabólicamente activas. Las esporas sobreviven la ebullición durante periodos variables y son tan resistentes al calor que aquellas de una especie se utilizan como indicador biológico de la eficiencia de autoclaves. Las esporas de *B. anthracis* sobreviven en la tierra por décadas.

Las condiciones aeróbicas son preferentes para el desarrollo
Las esporas resistentes al calor sobreviven a la ebullición

Bacillus anthracis

Bacteriología

Bacillus anthracis tiende a formar cadenas muy largas de bacilos y en cultivos no es móvil y no es hemolítico; las colonias se caracterizan por una superficie rugosa e irregular con múltiples extensiones de bordes rizados que se asemejan a una "cabeza de Medusa". *Bacillus anthracis* tiene una cápsula con un polipéptido compuesto de ácido D-glutámico de tipo antigénico único que tiene propiedades antifagocíticas. Las endosporas de *B. anthracis* son extremadamente resistentes y se ha mostrado que sobreviven en el ambiente por décadas. El organismo también produce un potente complejo de exotoxinas que consiste en dos enzimas, el factor de edema (FE) y el factor letal (FL), junto con una proteína de reconocimiento de receptores denominada antígeno protector (AP). Este antígeno protector se fija a un receptor en la superficie de la célula hospedadora formando un sitio tipo poro para factor letal y factor de edema, lo que permite que los tres ingresen al interior de la célula (**figura 26-9A**). Una vez dentro del citosol, se expresan múltiples acciones de la toxina, incluyendo actividad de adenilato ciclasa e inactivación de las proteínas de la célula hospedadora.

Las endosporas sobreviven en la naturaleza
La cápsula de polipéptido es antifagocítica
El complejo endotoxina tiene múltiples acciones

Carbunco

CÁPSULA CLÍNICA

En forma típica, el carbunco humano es una lesión ulcerativa en una parte expuesta del cuerpo. Los síntomas constitucionales son mínimos y, normalmente, la lesión se resuelve sin complicación. Si se inhalan las esporas del carbunco, una pulmonía fulminante puede conducir a insuficiencia respiratoria y a la muerte.

El aislamiento de *B. anthracis*, la prueba de su relación con la infección por carbunco y la demostración de la inmunidad a la enfermedad se encuentran entre los sucesos de mayor importancia en la historia de la ciencia y la medicina. Robert Koch se elevó a la fama en 1877 al desarrollar al organismo en un cultivo artificial mediante el uso de técnicas de cultivo puro. Definió los criterios estrictos necesarios para comprobar que el organismo ocasionaba el carbunco (postulados de Koch) y después los satisfizo en forma experimental. Louis Pasteur llevó a cabo una convincente demostración de campo en Pouilly-le-Fort para comprobar que la vacunación de ovejas, cabras y vacas con una cepa atenuada de *B. anthracis* prevenía el carbunco. Los agradecidos granjeros del distrito lo vitorearon y cargaron sobre sus hombros; una experiencia que ahora, tristemente, se reserva primordialmente para los entrenadores de equipos deportivos triunfadores.

Pasteur produjo una vacuna animal con una cepa atenuada de carbunco

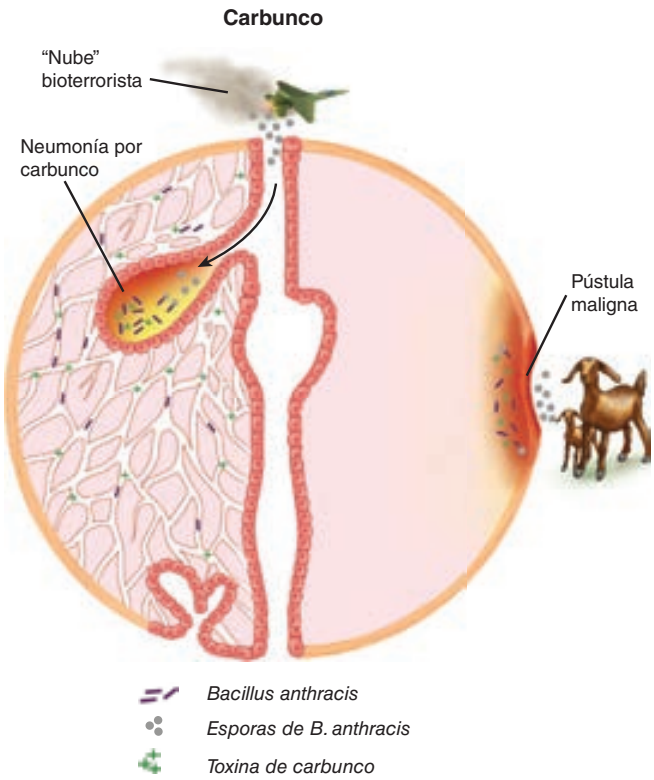


FIGURA 26-10. Generalidades del carbunco. El carbunco adquirido de forma natural (*derecha*) proviene de la inoculación traumática de esporas de *Bacillus anthracis* derivadas de animales que padecen carbunco. La lesión es destructiva pero permanece localizada. El carbunco adquirido a causa del bioterrorismo (*izquierda*) se provocaría por la inhalación de aerosoles explosivos de esporas de *B. anthracis*. Esto ocasiona una pulmonía y la rápida propagación al torrente sanguíneo.

EPIDEMIOLOGÍA

En términos generales, el carbunco es una enfermedad de herbívoros como caballos, ovejas y ganado, los cuales lo adquieren de esporas de *B. anthracis* que contaminan sus pastizales. Los humanos se infectan a través del contacto con estos animales o sus productos de una forma que permite que las esporas se inoculen a través de la piel, se ingieran o se inhalen. En el decenio de 1920-1929, se presentaban más de 100 casos anuales entre granjeros, veterinarios y trabajadores de la industria de la carne en EUA, pero el control del carbunco animal en países desarrollados ha hecho que los casos humanos sean inusuales. Algunos focos endémicos persisten en Norteamérica y han sido la fuente de la enfermedad adquirida en forma natural. Otra fuente es la de productos animales tales como lana, pieles o fertilizante de harina de huesos importados de algún país donde el carbunco animal es endémico.

La infección es a través de la inyección cutánea de esporas derivadas de herbívoros

Se importan materiales contaminados de países con carbunco animal

La verdadera amenaza asociada con el carbunco proviene de su continuo atractivo para aquellos que se empeñan en utilizarlo como agente para guerras o terrorismo biológicos. La larga vida, estabilidad y masa reducida de las esporas secas convierten en espeluznante realidad el prospecto de que alguien produzca una "nube de muerte" que conduzca a un brote masivo de carbunco pulmonar. Un episodio de 1979 que dio por resultado más de 60 muertes por carbunco en la ex Unión Soviética ahora se atribuye a una explosión accidental dentro de un centro de investigación de guerra biológica que atomizó más de 20 libras (9 kg) de esporas de carbunco. Los equipos de inspección de las Naciones Unidas en Irak descubrieron instalaciones para la producción de cantidades masivas de esporas, junto con los planes para crear y disipar aerosoles infecciosos mediante el uso de ojivas de misil. La inhalación de carbunco entre trabajadores postales después de los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001 parece haberse debido al envío de sobres que contenían esporas de carbunco para uso armamentístico robadas de instalaciones de investigación en guerra biológica. Dichas esporas se habían tratado para potenciar su atomización y diseminación. Aún se desconoce la fuente de este brote. Las formas de carbunco se resumen en la **figura 26-10**.

Su uso para las guerras biológicas sigue siendo una amenaza

Los aerosoles podrían propagar el carbunco pulmonar a grandes áreas

Las esporas para uso armamentístico están especialmente tratadas

PATOGÉNESIS

Cuando las esporas de *B. anthracis* ingresan al fértil ambiente de los tejidos humanos, germinan y se multiplican en un estado vegetativo. Las propiedades antifagocíticas de la cápsula ayudan a su supervivencia, lo que a la larga permite la producción de cantidades suficientes de endotoxinas para provocar enfermedad. La naturaleza tripartita del complejo exotoxina del carbunco debe representar un papel importante, pero se desconocen la cronología e importancia relativa de los componentes. Se cree que la actividad adenilato ciclasa del FE se correlaciona con el notable edema que se observa en los sitios de infección.

Se requiere el efecto antifagocítico de la cápsula de ácido D-glutámico para su virulencia

El edema se produce por el FE

INMUNIDAD

Se desconocen los mecanismos específicos de la inmunidad en contra de *B. anthracis*. La evidencia experimental favorece al anticuerpo que se dirige en contra del complejo toxina, pero aún no queda claro el papel relativo de los componentes de la toxina. El ácido glutámico es inmunogénico, pero el anticuerpo en su contra no es protector.

Se desconocen los mecanismos inmunitarios

Carbunco: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Por lo general, el carbunco cutáneo se inicia de dos a cinco días después de la inoculación de las esporas en una parte expuesta del cuerpo, típicamente el antebrazo o mano. La lesión inicial es una pápula eritematosa que puede confundirse con la picadura de algún insecto. Normalmente, la pápula pasa por etapas vesiculares y ulcerativas en 7 a 10 días para formar una escara (costra) negra rodeada por edema (figura 26-9B y C). Esta lesión se conoce como "pústula maligna", aunque no es ni maligna, ni pústula. Los síntomas sistémicos asociados suelen ser leves y la lesión suele sanar de manera muy lenta después de separada la escara. En forma menos común, la enfermedad progresa con un edema local masivo, toxemia y bacteriemia.

La pápula inicial evoluciona a pústula maligna

El carbunco pulmonar se contrae por la inhalación de esporas. Históricamente, esto ha sucedido cuando se manipulan las pieles, pelambre, lana y similares en un espacio cerrado (enfermedad del lanero) o después de accidentes de laboratorio. En la actualidad, es la forma que esperaríamos a partir de la diseminación de un aerosol de esporas en una guerra biológica. En el síndrome pulmonar, uno a cinco días de malestar inespecífico, fiebre y tos no productiva conducen a dificultades respiratorias progresivas y cianosis. Se sigue con rapidez la propagación masiva al torrente sanguíneo y al SNC. El edema mediastínico fue un hallazgo prominente entre los trabajadores postales. De no tratarse, el progreso a un desenlace fatal suele ser muy veloz una vez desarrollada la bacteriemia. Una forma intestinal de carbunco se deriva de la ingestión de alimentos contaminados, normalmente carnes. Se caracteriza por dolor abdominal, ascitis y choque.

El carbunco pulmonar se adquiere por la inhalación de esporas

Fiebre y tos progresan a cianosis y muerte

DIAGNÓSTICO

Los cultivos de lesiones cutáneas, esputo, sangre y líquido cefalorraquídeo son los medios principales para diagnosticar el carbunco. Dada alguna sospecha con bases epidemiológicas, la tinción de Gram del esputo u otros líquidos biológicos que muestran grandes números de bacilos grampositivos puede sugerir un diagnóstico. En septiembre de 2001, el diagnóstico del primer caso en Florida se logró acelerar por un especialista en enfermedades infecciosas que sabía que ese tipo de bacilos eran extremadamente inusuales en el líquido cefalorraquídeo. Los bacilos grampositivos de gran tamaño también son inusuales en el esputo. *B. anthracis* y otras especies de *Bacillus* no son difíciles de cultivar. De hecho, es frecuente que los laboratorios clínicos aíslen especies distintas al carbunco como contaminantes ambientales. Las especies saprófitas suelen ser betahemolíticas y móviles, características que no se encuentran en *B. anthracis*, pero la mayoría de los laboratorios clínicos no tienen la pericia para separar las especies de *Bacillus*. En la mayor parte de los casos de carbunco pulmonar los cultivos de sangre son positivos.

Los frotis con bacilos grampositivos de gran tamaño son indicativos

La hemólisis y motilidad excluyen *B. anthracis*

Los cultivos tanto de esputo como de sangre son positivos en la pulmonía

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano tiene pocos efectos sobre el curso del carbunco cutáneo, pero sí protege en contra de la diseminación. Casi todas las cepas de *B. anthracis* son susceptibles a penicilina, doxiciclina y ciprofloxacino. Aunque desde hace mucho que la penicilina ha sido el tratamiento de elección para todas las formas de carbunco, la experiencia obtenida durante el brote de 2001 ha ocasionado que la recomendación de primera línea cambie a doxiciclina o ciprofloxacino. Estos antibióticos también se recomiendan para quimioprofilaxis en caso de exposición conocida o sospechada.

Ciprofloxacino o doxiciclina se utilizan para tratamiento y profilaxis

PREVENCIÓN

Las medidas preventivas de mayor importancia son aquellas que erradican el carbunco animal y que limitan las importaciones de áreas endémicas. Las vacunas también resultan útiles. La vacuna de Pasteur utilizó una cepa viva atenuada mediante subcultivos repetidos que provocaban la pérdida de un plásmido que codifica la producción de toxina. Una vacuna viva similar sigue siendo efectiva para animales. La vacuna humana autorizada en EUA se prepara mediante la extracción de cultivos de una cepa no virulenta y no encapsulada de *B. anthracis*. El extracto consta casi exclusivamente del componente de antígeno protector de la toxina. En 2002, el *Institute of Medicine* publicó un análisis detallado de estudios humanos y animales y declaró que la vacuna era tanto segura como eficaz. Los expertos también piensan que es muy poco probable que los artífices de guerras biológicas pudieran producir las cepas de *B. anthracis* contra las cuales la vacuna no proteja. En Rusia y China se utiliza una vacuna viva en que las esporas se inoculan por escarificación.

La erradicación del carbunco animal es de vital importancia

Hay disponibilidad de vacunas vivas y desactivadas

Otras especies de *Bacillus*

Las esporas de *Bacillus* se encuentran dispersas en el ambiente y el aislamiento de una de las más de 20 especies de *Bacillus* además de *B. anthracis* a partir de materiales clínicos habitualmente representa la contaminación de la muestra. En ocasiones, *B. cereus, B. subtilis* y algunas otras especies producen infecciones genuinas, incluyendo infecciones de los ojos, tejidos blandos y pulmón. Por lo general, las infecciones se asocian con inmunosupresión, traumatismos, catéteres permanentes o contaminación de equipos complejos. La resistencia relativa de las esporas de *Bacillus* a los desinfectantes las ayuda a sobrevivir en dispositivos médicos que no pueden esterilizarse mediante calor.

Las esporas aumentan la supervivencia en los dispositivos médicos

Bacillus cereus merece especial mención. Esta especie tiene las mayores probabilidades de ocasionar una infección oportunista, lo que sugiere una virulencia intermedia entre *B. anthracis* y las demás especies. Se ha mostrado que una cepa aislada a partir de un absceso produce una toxina piogénica destructiva. *B. cereus* también puede ocasionar intoxicaciones alimentarias por medio de enterotoxinas. Una de éstas actúa mediante la estimulación de adenilato ciclasa y la excreción de líquidos de igual manera que *E. coli* toxígena y *Vibrio cholerae*.

B. cereus produce toxina piogénica y enterotoxina

ESTUDIO DE CASO

GARGANTA IRRITADA Y CONFUSIÓN DESPUÉS DEL CAMPAMENTO DE VERANO

Una niña de nueve años de edad desarrolló letargo y una irritación de garganta 10 días después de llegar a un campamento de verano operado por un grupo religioso que no acepta inmunizaciones. Cuatro días después, la niña regresó a casa en un camión del campamento junto con otros niños y adultos no inmunizados que también habían asistido al campamento. Un médico evaluó a la paciente por la irritación de garganta. Se tomó un frotis faríngeo y se le recetó penicilina oral. Se le hospitalizó con irritación faríngea persistente, disminución en ingesta de líquidos y sangrado gingival. Los análisis de laboratorio revelaron un recuento de leucocitos de 26 500/mm^3 con 92% de células polimorfonucleares, nitrógeno ureico en sangre de 214 mg/dL, creatinina 12.4 mg/dL y un recuento de plaquetas de 10 000/mm^3. Se informó que el cultivo del frotis mostró flora normal, estreptococos betahemolíticos del grupo A y grandes números de difteroides. Se transfirió a la paciente a un hospital infantil de cuidados terciarios.

A su ingreso no presentaba fiebre y tenía una moderada obstrucción de las vías aéreas superiores, equimosis difusa, sangrado de nariz y encías, adenopatía cervical prominente e inflamación de la quijada y garganta. La faringe reveló una grave amigdalitis hemorrágica y necrótica; no se observó membrana de ningún tipo. Se instituyó tratamiento con penicilina G, gentamicina, diálisis peritoneal y transfusiones de plaquetas. El curso hospitalario se complicó por una coagulación intravascular diseminada, anormalidades de la conducción cardiaca y confusión mental. La paciente falleció dos semanas después del inicio de la irritación de garganta. Más tarde, se confirmó que el aislamiento de una especie de *Corynebacterium* del cultivo faríngeo era una cepa toxígena de *C. diphtheriae*.

PREGUNTAS

- ¿Prestar atención a qué "pista" hubiese sugerido el diagnóstico con anterioridad?

A. Faringitis hemorrágica
B. Insuficiencia renal
C. Historial de inmunizaciones
D. Estreptococo del grupo A en la garganta

- ¿Qué tratamiento pudo haberle salvado la vida a la niña?

A. Penicilina intravenosa
B. Ciprofloxacino
C. Corticosteroides
D. Toxoide diftérico
E. Antitoxina diftérica

- Es probable que las anormalidades en la conducción cardiaca se hayan debido a:

A. Infarto
B. Inhibición de la síntesis de proteínas
C. Toxina formadora de poros
D. Internalina
E. Factor de edema

RESPUESTAS

1(C), **2**(E), **3**(B)

CAPÍTULO 27

Micobacterias

Una enfermedad espantosa en la que la lucha entre alma y cuerpo es tan gradual, muda y solemne, y el resultado tan infalible, que día a día y gota a gota, la parte mortal se extingue y marchita. Una enfermedad… que a veces avanza a grandes zancadas y a veces a un paso lánguido e indolente, pero ya sea lento o rápido, siempre es seguro y certero.

—Charles Dickens: *Nicholas Nickleby*

Mycobacterium es un género de bacilos grampositivos que demuestra características acidorresistentes durante la tinción. Su especie más importante, *Mycobacterium tuberculosis*, es el agente etiológico de la tuberculosis, la espantosa enfermedad llamada consunción en tiempos de Dickens. Aunque es una de las aflicciones humanas más antiguas y devastadoras, actualmente la tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de muerte por infección en todo el mundo. Una segunda micobacteria, *Mycobacterium leprae*, es la causante de la lepra. Un gran número de especies menos patógenas están adquiriendo cada vez más importancia como patógenos en pacientes inmunocomprometidos, en particular aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

MYCOBACTERIUM: CARACTERÍSTICAS GENERALES

Bacteriología

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las micobacterias son bacilos delgados que se tiñen con dificultad y que demuestran la propiedad de acidorresistencia. Son aerobios obligados, sin motilidad, que no forman esporas. La pared celular contiene peptidoglucano similar al de otros organismos grampositivos al que se adhieren muchos polisacáridos de cadena ramificada, proteínas y lípidos. A lo largo de toda la pared celular se encuentran porinas y otras proteínas. De particular importancia es la presencia de ácidos grasos de cadena larga llamados **ácidos micólicos** (por los cuales recibe el nombre de *mico*bacteria) y **lipoarabinomanano** (**LAM**), un complejo lípido-polisacárido que se extiende de la membrana plasmática a la superficie (**figura 27-1**). El LAM es análogo en sentido estructural y funcional al lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas. Estos elementos dan a la micobacteria una pared celular con un contenido inusualmente elevado de lípidos (más de 60% de la masa total de la pared celular), lo cual explica muchas de sus características biológicas. Podría considerarse como una capa de cera que las hace más invulnerables, impenetrables e hidrofóbicas. La característica de acidorresistencia de la tinción es una de estas propiedades que se observa con más frecuencia. La pared celular de estas bacterias puede teñirse sólo utilizando medidas extremas (calor, sustancias penetrantes), pero una vez en el tinte, la tinción es *rápida*. Incluso la sustancia decolorante más fuerte (ácido y alcohol) no logra desteñirlas (**figura 27-2**). ::: tinción acidorresistente, pág. 52

La pared celular tiene alto contenido de lípido

Los ácidos micólicos y el LAM forman una capa cerosa

Acidorresistencia: una vez teñidas, son difíciles de decolorar

CRECIMIENTO

El patógeno más importante, *M. tuberculosis*, muestra un desarrollo mayor en 10% de dióxido de carbono y con un pH relativamente bajo (6.5 a 6.8). Los requerimientos nutricionales varían entre las especies y abarcan desde la capacidad de algunos no patógenos para multiplicarse en los empaques de los grifos de agua hasta el parasitismo intracelular estricto de *M. leprae*, que no crece en medios artificiales o cultivos celulares. Las micobacterias crecen más lentamente que la mayoría de las bacterias patógenas de los humanos debido a su superficie celular hidrofóbica, lo cual provoca que se aglomeren y limita la permeabilidad de los nutrientes dentro de la célula.

Son aerobias estrictas y muchas especies crecen en forma lenta

CLASIFICACIÓN

La clasificación tradicional de las micobacterias se ha basado en una constelación de aspectos fenotípicos que incluyen requisitos nutricionales y de temperatura, tasas de crecimiento, pigmentación de colonias cultivadas en luz u oscuridad, pruebas bioquímicas cla-

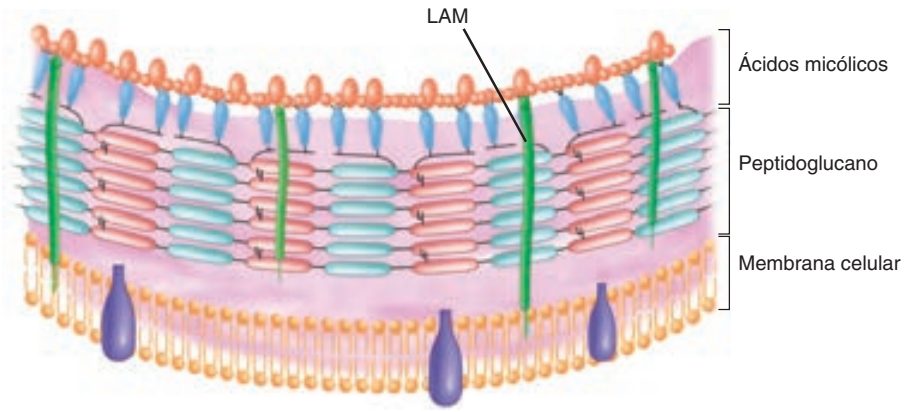


FIGURA 27-1. Pared celular micobacteriana. LAM, lipoarabinomanano. (Reproducida con autorización de Wiley J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

ve, la constelación celular de ácidos grasos libres y el rango de patogenicidad en animales experimentales. Las principales especies y algunas de sus características más importantes se resumen en el **cuadro 27-1**. Cada vez más, este sistema de clasificación ha cedido el paso a las técnicas moleculares. La identificación de las secuencias específicas de rRNA y DNA de las especies ha producido la revisión y expansión del viejo sistema basado en el fenotipo y la provisión de un conjunto cada vez más amplio de sondas de DNA particulares de cada especie para los laboratorios de micobacteriología clínica.

Se les distingue por factores del cultivo, reacciones bioquímicas y patogenicidad

Enfermedad por micobacterias

Las micobacterias incluyen un amplio rango de especies patógenas para los humanos y animales. Algunas, como *M. tuberculosis*, afectan en forma exclusiva a los humanos en condiciones naturales. Otras, como *M. intracellulare*, pueden infectar a diversos hospedadores, incluyendo seres humanos, pero también existen de manera libre. La mayoría de las especies no patógenas están distribuidas de manera amplia en el ambiente. En general, las enfermedades provocadas por micobacterias se desarrollan con lentitud, siguen un curso crónico y producen una respuesta granulomatosa. La infectividad de las especies patógenas es elevada, pero la virulencia para los humanos es baja. Por ejemplo, la enfermedad producida por infección con *M. tuberculosis* es más la excepción que la regla. ::: granuloma, pág. 22

Incluyen patógenos de humanos y animales

Producen enfermedades lentas y progresivas

Las micobacterias no producen exotoxinas o endotoxinas clásicas. Se cree que la patología es resultado de dos respuestas relacionadas del hospedador. La primera, una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) a las proteínas micobacterianas provoca la destrucción de macrófagos no activados que contienen organismos en estado de multiplicación. Se le detecta mediante inyecciones intradérmicas de proteínas purificadas de las micobacterias. El segundo proceso, la inmunidad mediada por células (IMC) activa los macrófagos, permitiendo que destruyan a las micobacterias contenidas dentro de su citoplasma. El equilibrio entre las dos respuestas determina la patología y respuesta clínica a una infección micobacteriana.

Carecen de exotoxinas y endotoxinas

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Bacteriología

Mycobacterium tuberculosis (MTB) es un bacilo delgado y con fuerte acidorresistencia. Cómunmente muestra un aspecto irregular de cuentas de rosario que semejan una serie de gránulos acidorresistentes (figura 27-2). Se cultiva a 37 °C, pero no a temperatura ambiente y requiere un medio enriquecido o complejo para su desarrollo primario. El medio clásico, Löwenstein-Jensen, contiene huevo homogeneizado en una base de nutrientes con tintes para

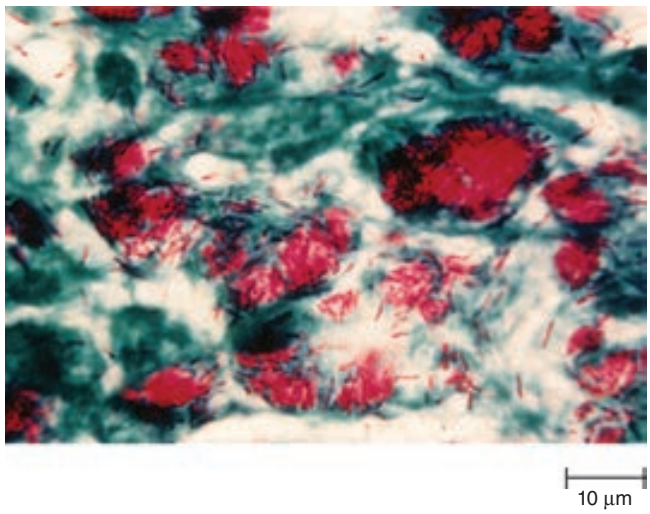


FIGURA 27-2. *Mycobacterium tuberculosis* en esputo teñido con técnica de acidorresistencia. La micobacteria retiene la carbolfucsina roja durante el paso de decoloración. En las células, el fondo o cualquier otro organismo se utiliza tinción de contraste con azul de metileno. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

CUADRO 27-1 Micobacterias de principal importancia clínica[a]

		CARACTERÍSTICAS							
ESPECIE	**RESERVORIO**	**VIRULENCIA PARA LOS HUMANOS**	**ENFERMEDAD CAUSADA**	**TRANSMISIÓN DE PERSONA A PERSONA**	**TASA DE CRECIMIENTO**	**TEMPERATURA ÓPTIMA DE CRECIMIENTO**	**PRODUCCIÓN DE PIGMENTO[b]**	**PRODUCCIÓN SUSTANCIAL DE NIACINA[c]**	**VIRULENCIA PARA COBAYOS[d]**
Mycobacterium tuberculosis	Humanos	+++	Tuberculosis	Sí	L	37	—	+	+
M. bovis	Animales	+++	Tuberculosis	Rara	L	37	—	–	+
Bacilo Calmette-Guérin	Cultivo artificial	±	Lesión local	Muy rara	L	37	—	–	–
M. kansasii	Ambiental	+	Similar a tuberculosis	No	L	37	Fotocromógeno	–	–
M. scrofulaceum	Ambiental	+	Generalmente linfadenitis	No	L	37	Escotocromógeno	–	–
M. avium-intracellulare	Ambiental; aves	+	Similar a tuberculosis	No	L	37	±	–	–
M. fortuitum	Ambiental	±	Absceso local	No	R	37	±	–	Absceso local
M. marinum	Agua; peces	±	Granuloma cutáneo	No	L	30	Fotocromógeno	–	–
M. ulcerans	Probablemente ambiental; tropical	+	Ulceración cutánea grave	No	L	30	—		–
M. leprae	Humanos	+++	Lepra	Sí	SC	SC	SC	SC	–
M. smegmatis	Humanos, área externa de la uretra	–	Ninguna	—	R	37	—	–	–

L, lenta (las colonias por lo general se desarrollan en 10 o más días); R, rápida (desarrollo de colonias en 7 días o menos); SC, sin crecimiento.

[a] Existen numerosas micobacterias ambientales no patógenas que pueden contaminar las muestras humanas.

[b] Pigmento amarillo-naranja. El fotocromógeno es un pigmento producido bajo la luz; el escotocromógeno es un pigmento producido en oscuridad o luz.

[c] Se utilizan muchas otras pruebas bioquímicas diferenciales; p. ej., reducción de nitrato, producción de catalasa, hidrólisis del Tween 80.

[d] Enfermedad posterior a inyección subcutánea del inóculo ligero (p. ej., 10^2 células).

inhibir el crecimiento de contaminantes que no sean micobacterias. El desarrollo es muy lento, con un tiempo promedio de generación de 12 a 24 horas. Las colonias secas, ásperas y de color beige aparecen en general después de 3 a 6 semanas de incubación. El crecimiento es más rápido en un medio semisintético (albúmina-ácido oleico) y líquido. Las principales pruebas fenotípicas para la identificación se resumen en el cuadro 27-1. De particular importancia es la capacidad de la MTB para producir grandes cantidades de niacina, lo cual es poco común en otras micobacterias.

El crecimiento requiere semanas

Las pruebas bioquímicas la distinguen de otras micobacterias

Debido a su superficie lípida hidrofóbica, la MTB es inusualmente resistente al secado, a la mayoría de los desinfectantes y a los ácidos y álcalis. Los bacilos de la tuberculosis son sensibles al calor, incluyendo la pasteurización, y los organismos individuales en los núcleos goticulares son susceptibles a inactivación mediante luz ultravioleta. Como ocurre con otras micobacterias, la estructura de la pared celular en la MTB está dominada por ácidos micólicos y LAM. Su composición de antígenos incluye muchas proteínas y polisacáridos, entre los que la **tuberculina** es la que más se ha estudiado. Consiste en proteínas estables al calor que se liberan en un medio líquido de cultivo. Un derivado proteico purificado (PPD) de la tuberculina se emplea para pruebas cutáneas de hipersensibilidad y está estandarizado en unidades de tuberculina según la actividad mostrada en la prueba cutánea.

Tiene una resistencia poco común ante el secado y desinfectantes, pero no al calor

El PPD es una mezcla de proteínas de tuberculina

Tuberculosis

CÁPSULA CLÍNICA

La tuberculosis es una infección sistémica que sólo se manifiesta por evidencia de una respuesta inmunitaria en la mayoría de los individuos expuestos. En algunas personas infectadas, la infección progresa o, lo que es más común, se reactiva después de un periodo asintomático (años). La forma más común de reactivación es neumonía crónica con fiebre, tos, esputo sanguinolento y pérdida de peso. También ocurre propagación fuera del pulmón y es en particular devastadora cuando llega al sistema nervioso central. La historia natural sigue un curso de emaciación crónica que lleva a la muerte, por lo que en el pasado recibió el adecuado nombre de "consunción".

EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis es una enfermedad reconocida desde tiempos antiguos que alcanzó proporciones epidémicas en el mundo occidental durante la Revolución Industrial en los siglos XVIII y XIX. Asociada con la urbanización y el hacinamiento, la consunción representó de 20 a 30% de todas las muertes en las ciudades, lo que le ganó el apelativo de "capitana de todos los ejércitos de la muerte". Las tasas de morbilidad eran mucho más altas. La enfermedad había tenido importantes componentes sociológicos y floreció a causa de la ignorancia, pobreza y falta de higiene, en particular durante periodos de gran alteración social como guerras y depresión económica. En estas condiciones los pobres eran su principal víctima, pero todos los sectores de la sociedad estaban en riesgo. Chopin, Paganini, Rousseau, Goethe, Chéjov, Thoreau, Keats, Elizabeth Barrett Browning y las hermanas Brönte, por nombrar sólo unos cuantos, murieron de tuberculosis en la flor de la vida. Con el descubrimiento de la causa y transmisión de la enfermedad y el desarrollo de sustancias antimicrobianas eficaces, la tuberculosis fue controlándose en los países desarrollados. Por desgracia, la mortalidad y morbilidad continúan teniendo el mismo nivel que en el siglo XIX en muchos países en vías de desarrollo, con más de 50 000 muertes cada semana en todo el mundo (**figura 27-3**).

Infección notable en los siglos XVIII y XIX

Las tasas de ataque siguen siendo altas en muchos países en desarrollo

La mayoría de las infecciones tuberculosas se contraen por inhalación de núcleos goticulares que transportan al organismo causante (**figura 27-4**). Los humanos también pueden infectarse a través del tracto gastrointestinal por ingestión de leche producida por vacas tuberculosas (ahora es poco común debido a la pasteurización) o, en raras ocasiones, por abrasiones en la piel. Se ha estimado que un solo acceso de tos puede generar hasta 3 000 núcleos goticulares infectados y que menos de 10 bacilos pueden iniciar una infección pulmonar en un individuo susceptible. De este modo, la probabilidad de adquirir la infección se relaciona con la cantidad de organismos en el esputo de lesiones abiertas, la frecuencia y fuerza de los accesos de tos, la cercanía del contacto y la suficiencia de la ventilación en el área de contacto. Los datos epidemiológicos indican que en general se requieren grandes dosis o exposición prolongada a dosis infecciosas más pequeñas para iniciar la infección en humanos. En algunos entornos cerrados, como submarinos o casas de reposo hacinadas, un solo individuo con lesiones abiertas por tuberculosis pulmonar puede infectar a la mayoría de los individuos no inmunizados que comparten habitación. El abuelo que desarrolla "bronquitis crónica" es la fuente clásica de infección para los niños.

La mayoría de las infecciones se transmiten por la ruta respiratoria

La tos repetida genera una dosis infecciosa que se emite al aire

La falta de ventilación aumenta el riesgo

La pandemia de SIDA y la propagación de cepas de MTB resistentes a múltiples fármacos aumentan el problema que representa la tuberculosis. A nivel global, un tercio de la población mundial está infectada y 30 millones de personas tienen enfermedad activa. Se estima que los pacientes con tuberculosis latente multiplican por un factor de 200 a 300 veces su riesgo de reactivación de la enfermedad cuando tienen infección adicional por VIH. En esta sombría asociación, la tuberculosis y el SIDA son las causas principales de muerte prematura en el mundo.

El SIDA y la resistencia a los fármacos aumentan el contagio

PATOGÉNESIS

Infección primaria

M. tuberculosis es un patógeno intracelular cuyo éxito depende de evitar los mecanismos de destrucción de los fagocitos profesionales. La tuberculosis primaria es la infección inicial en la que los núcleos goticulares inhalados que contienen los bacilos de tuberculosis se

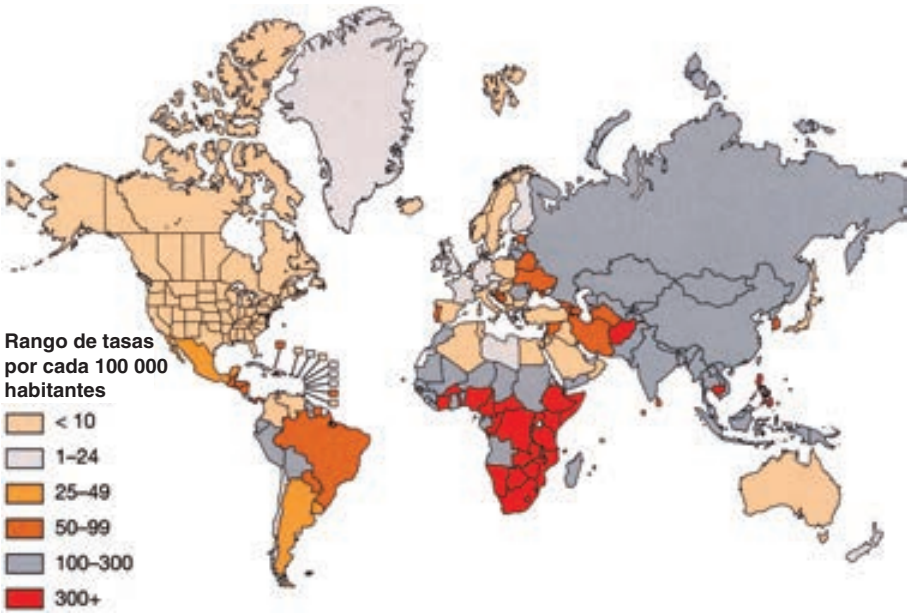
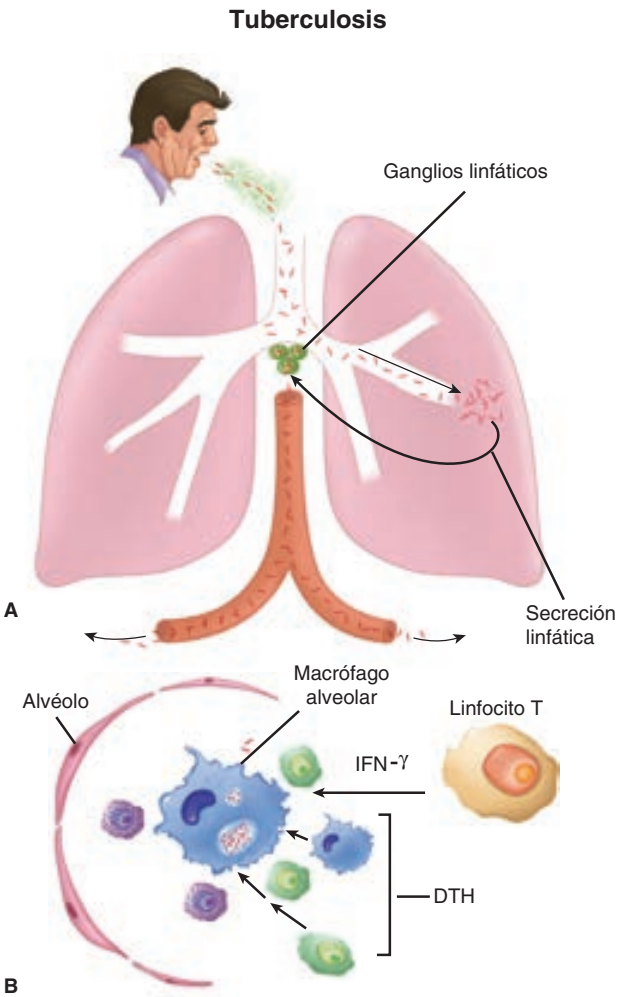


FIGURA 27-3. Incidencia y distribución de la tuberculosis en todo el mundo. (Reproducida con autorización de Wiley J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)



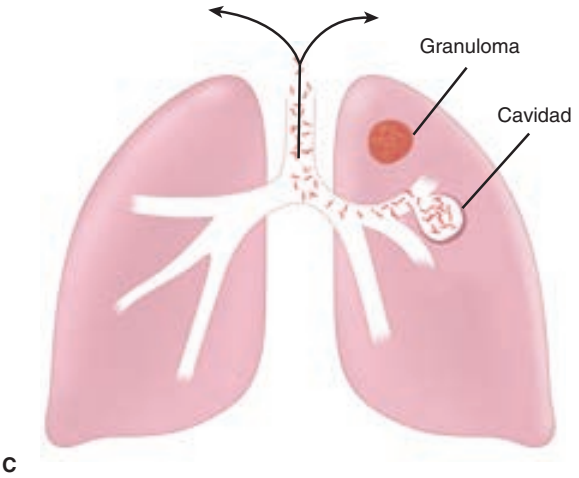


FIGURA 27-4. Tuberculosis. A. Tuberculosis primaria. *Mycobacterium tuberculosis* se inhala en los núcleos goticulares provenientes de un caso activo de tuberculosis. La multiplicación inicial ocurre en los alvéolos con propagación a través de secreción linfática a los ganglios linfáticos hiliares. Después de una secreción adicional al torrente sanguíneo, los organismos se propagan a todo el cuerpo. **B. Macrófago alveolar.** Se presenta la batalla en dos frentes entre A y C. Las bacterias ingeridas se multiplican en el macrófago no activado. (1) Las respuestas inmunitarias linfocíticas de T_H I intentan activar al macrófago mediante secreción de citocinas (interferón gamma [INF-γ]). Si tiene éxito, la enfermedad se detiene. (2) Se atrae a los elementos inflamatorios de la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) y éstos causan la destrucción. Si la activación no tiene éxito, la enfermedad y el daño continúan. **C. Reactivación de la tuberculosis.** Es típico que la reactivación comience en los lóbulos superiores del pulmón con formación de granuloma. La destrucción mediada por DTH puede formar una cavidad, que permite que los organismos salgan por medio de la tos e infecten a otra persona.

depositan en los alvéolos respiratorios periféricos, con más frecuencia aquellos de los lóbulos medio e inferior que están bien ventilados. En estos lóbulos, los receptores del complemento (CR1, CR3, CR4) de los macrófagos alveolares los reconocen y fagocitan. Esto inaugura una batalla en dos frentes con el macrófago, que puede resolverse en días o que puede durar décadas. El primer frente se encuentra en los mecanismos digestivos de fagosoma/lisosoma del macrófago. En este proceso, la MTB puede interferir con la acidificación del fagosoma, que provoca que las enzimas lisosómicas (que requieren un pH ácido) sean menos eficientes. Esto permite que los organismos se multipliquen libremente en el macrófago inactivo (figura 27-4). El segundo proceso es la activación de las respuestas inmunitarias T_H1, que comienzan con la digestión y presentación en superficie de los componentes micobacterianos y concluyen con la activación de la citocina de los macrófagos. Los resultados de la infección a corto y largo plazos dependen de la capacidad del proceso de activación del macrófago para superar la ventaja intracelular que tiene la MTB como resultado de su capacidad para bloquear la acidificación del fagosoma. ::: fagosoma/lisosoma, pág. 21; activación de linfocitos T, págs. 25-26

La MTB se multiplica en los macrófagos alveolares
Bloquea la acidificación del fagosoma
Se activan las respuestas de T_H1

En las primeras etapas de la infección, los macrófagos cargados con MTB se transportan a través de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos hiliares que drenan el sitio infectado. Desde allí, una bacteriemia de bajo nivel disemina las bacterias a varios tejidos, incluyendo el hígado, bazo, riñón, hueso, cerebro, meninges y los vértices u otras partes del pulmón. Aunque a menudo es posible detectar en forma radiológica el sitio principal de infección y los ganglios linfáticos hiliares agrandados, en general no existen datos de los sitios distantes. De hecho, la principal evidencia de su existencia es la reactivación en sitios no pulmonares en épocas posteriores de la vida. La meningitis tuberculosa es la más grave de éstas.

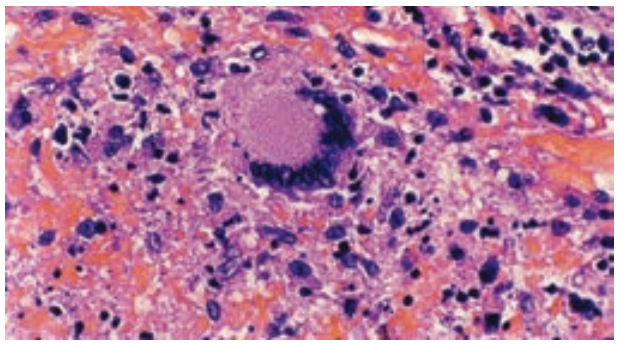
La MTB se disemina a los ganglios linfáticos y al torrente sanguíneo

En la lesión primaria, a medida que se multiplican las células de MTB, los macrófagos y células dendríticas liberan citocinas (factor de necrosis tumoral, interleucina 12, interferón gamma [IFN-γ]), que atraen al sitio a los linfocitos T y a otras células inflamatorias. Las células T CD4 reclutadas de este modo inician la respuesta inmunitaria tipo T_H1 durante las siguientes 3 a 9 semanas, en las que el IFN-γ es el principal activador de los macrófagos. Durante estas semanas, mientras las bacterias se multiplican, pueden generar cantidades de proteínas micobacterianas que superan los umbrales requeridos para activar también una respuesta DTH. La DTH, con sus fagocitos, líquido y liberación de enzimas digestivas, añade un componente destructivo al proceso y se sabe que es la fuente única de lesión en la tuberculosis. Si el proceso de T_H1 es eficaz, la fuente de estimulación de DTH disminuye y la enfermedad se resuelve. La sensibilización de la DTH específica de la proteína micobacteriana permanece y su incitación es la base de la prueba cutánea de la tuberculina (consulte Diagnóstico). ::: inmunidad de T_H1, págs. 26-30; DTH, pág. 35

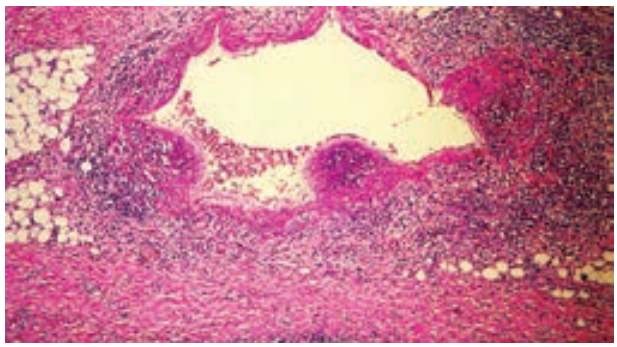
Las citocinas atraen a los linfocitos T y a la respuesta T_H1
Las proteínas de las MTB también activan DTH y lesión

La mezcla de las respuestas DTH e inmunitaria T_H1 se manifiesta en una estructura microscópica llamada **granuloma**, que está compuesta por linfocitos, macrófagos, células epitelioides (macrófagos activados), fibroblastos y células gigantes multinucleadas, todas en un patrón organizado (**figura 27-5**). A medida que crece el granuloma, la naturaleza destructiva del componente de hipersensibilidad conduce por lo general a necrosis en el centro de la lesión. Esto se denomina **necrosis caseosa** debido a la apariencia semisólida parecida a queso del material que se encuentra al centro de las grandes lesiones gruesas, pero el término también describe la apariencia lisa y vítrea de los granulomas microscópicos. ::: granuloma, pág. 22

El granuloma incluye macrófagos, linfocitos y **fibroblastos**
La necrosis caseosa se debe a DTH



A



B

FIGURA 27-5. Granulomas tuberculosos. A. Granuloma inicial con linfocitos, células epitelioides y fibroblastos organizados alrededor de un foco central. La célula gigante multinucleada al centro es típica de los granulomas, pero no es exclusiva de *Mycobacterium tuberculosis*. **B.** Múltiples granulomas rodean e invaden una vena cerca del hilio pulmonar. Empieza a aparecer degeneración central que finalmente se convertirá en necrosis caseosa. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1997.)

Las infecciones primarias se manejan bien una vez que la respuesta inmunitaria detiene el crecimiento intracelular de la MTB. Cesa la multiplicación bacteriana, las lesiones por fibrosis sanan y los microorganismos parecen morir lentamente. Esta secuencia ocurre en infecciones por otros muchos organismos infecciosos, donde representa el fin de la historia. Pero en la tuberculosis, al verse enfrentados con la privación de oxígeno y nutrientes, algunos de los organismos entran en un estado de inactividad prolongada en lugar de morir. Se desconocen los factores específicos que facilitan este cambio, pero la naturaleza cerosa de la pared celular de las MTB debe ayudar a la supervivencia en estas condiciones al igual que lo hace en el ambiente. Estos organismos en el pulmón y en otros sitios duermen esperando la reactivación meses, años e inclu-

so décadas después. En la mayoría de las personas que sufren una infección primaria esto nunca sucede, ya sea porque se eliminó por completo la población original o porque no se presentan los elementos que favorecen la reactivación.

Las lesiones primarias sanan una vez que se ha desarrollado inmunidad

Algunas MTB entran en estado de suspensión en lugar de morir

Reactivación de la tuberculosis (en adultos)

Aunque se han identificado factores micobacterianos (factor promotor de resucitación), se sabe poco sobre los mecanismos de reactivación de estos focos latentes. En general se ha atribuido a cierta disminución de la inmunidad. Es común que los nuevos focos se localicen en áreas del cuerpo que tienen una tensión relativamente alta de oxígeno que favorecería el crecimiento de la MTB aerobia. El vértice del pulmón es el sitio más común, con propagación, granulomas coalescentes y grandes áreas de necrosis caseosa que a menudo afectan la pared de un pequeño bronquio desde el cual se emite material necrótico, lo cual produce una cavidad pulmonar y propagación bronquial. Con frecuencia también se erosionan los pequeños vasos sanguíneos. En todo esto se desconoce la base para la naturaleza sumamente destructiva de la MTB. No produce exotoxinas y tanto la célula intacta como los componentes celulares son notablemente inocuos para los humanos y animales experimentales no sensibilizados con anterioridad a la tuberculina. Parece ser que, ante la incapacidad del hospedador para controlar el crecimiento de la MTB, la carga cada vez mayor de proteína micobacteriana estimula una respuesta DTH progresivamente autodestructiva.

La MTB latente se reactiva en sitios aeróbicos

La destrucción forma cavidades pulmonares

No tiene toxinas

La DTH progresiva causa lesiones

INMUNIDAD

En general, los humanos tienen una inmunidad innata bastante elevada al desarrollo de la enfermedad. Esto se ilustró de manera trágica en el desastre de Lübeck en 1926, donde a los lactantes se les administró MTB en lugar de la cepa utilizada como vacuna. A pesar de la dosis alta, sólo 76 de los 249 niños murieron y la mayoría de los otros sólo desarrollaron lesiones menores. Cerca de 10% de los individuos inmunocompetentes infectados con MTB desarrollan enfermedad activa en cualquier momento de su vida. Existe evidencia histórica y epidemiológica de diferencias en la inmunidad de ciertos grupos poblacionales y entre gemelos idénticos y fraternos.

La inmunidad innata es elevada y genéticamente variable

La inmunidad a la tuberculosis se relaciona de manera principal con el desarrollo de reacciones mediadas por linfocitos T CD4 a través de la vía de T_H1 (consulte el capítulo 2). La destrucción intracelular de la MTB por parte de los macrófagos, activada por INF-γ y otras citocinas, es un paso esencial. Los componentes de MTB que son importantes para iniciar estar reacciones se desconocen. Durante la infección también se generan linfocitos T CD8 citotóxicos, los cuales quizá tengan una función. Aunque se forman anticuerpos en el curso de la infección, no existe evidencia de que representen ningún papel en la inmunidad. ::: inmunidad mediada por células, pág. 30

La inmunidad T_H1 es la más importante

Es posible que los linfocitos CD8 citotóxicos tengan una participación

Tuberculosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Tuberculosis primaria

La tuberculosis primaria es asintomática o se manifiesta sólo por fiebre y malestar general. Las radiografías quizá muestren infiltraciones en las zonas medias del pulmón e inflamación de los ganglios linfáticos en al área alrededor del hilio. Cuando los ganglios linfáticos se vuelven fibrosos y a veces se calcifican, producen una imagen clínica característica (complejo de Ghon) en las radiografías. En cerca de 5% de los pacientes, la enfermedad primaria no se controla y se convierte en el tipo de tuberculosis reactivada o se disemina a muchos otros órganos. Esto último puede ser resultado de un tubérculo necrótico dentro de un vaso sanguíneo pequeño.

Se producen infiltraciones en la zona media del pulmón y adenopatía

La infección primaria puede progresar a reactivación o diseminación

Reactivación de la tuberculosis

Aproximadamente 10% de las personas que se recuperan de una infección primaria desarrollan enfermedad clínica en algún momento durante su vida. En países occidentales, la reactivación de lesiones antes latentes ocurre con más frecuencia después de los 50 años y es más común en hombres. La reactivación se asocia con un periodo de inmunosupresión precipitado por desnutrición, alcoholismo, diabetes, vejez y un cambio notable en la vida del individuo, como la pérdida del cónyuge. En áreas en las que la enfermedad es más común, la reactivación de la tuberculosis se observa con más frecuencia en jóvenes adultos que experimentan la inmunosupresión que acompaña a la pubertad y al embarazo. Recientemente, la reactivación y la tuberculosis primaria progresiva entre adultos jóvenes han aumentado como una complicación del SIDA.

La reactivación es más común en varones de mayor edad

Los factores predisponentes incluyen enfermedad subyacente y sucesos de vida

La tos es el síntoma universal de la tuberculosis. De inicio es seca, pero a medida que progresa la enfermedad se produce esputo que incluso puede mezclarse después con sangre (hemoptisis). La fiebre, malestar general, fatiga, sudoración y pérdida de peso progresan a medida que avanza la enfermedad. En un sentido radiográfico, los infiltrados que aparecen en los vértices del pulmón se juntan para formar cavidades con destrucción progresiva del tejido pulmonar. Con menor frecuencia, la reactivación de la tuberculosis puede ocurrir en otros órganos, como riñones, huesos, ganglios linfáticos, cerebro, meninges, médula ósea e intestino. La enfermedad en estos sitios va desde un granuloma localizado similar a un tumor (tuberculoma) hasta meningitis crónica mortal. Sin tratamiento, la tos, fiebre y pérdida de peso progresivas asociadas con la tuberculosis pulmonar crean una especie de incendio que consume internamente al paciente y que en general toma de 2 a 5 años para causar la muerte. El curso en el SIDA y en otros pacientes con compromiso de los linfocitos T es más rápido.

La tos es universal

Se forman cavidades en los vértices pulmonares

Existe compromiso de múltiples órganos

FIGURA 27-6. Prueba de la tuberculina. El PPD (derivado proteico purificado) de la tuberculoproteína se inyectó dentro de la dermis 48 horas antes. La presencia de eritema e induración (> 10 mm) indican el desarrollo de hipersensibilidad demorada (tipo IV). (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

DIAGNÓSTICO

Prueba de la tuberculina

La prueba cutánea de la tuberculina (**figura 27-6**) mide DTH con respecto a un estándar internacional de referencia consistente en una preparación de tuberculoproteína denominada derivado proteico purificado (PPD). La prueba implica la inyección intradérmica que se analiza 48 a 72 horas después. Un área de induración de 10 mm o más, acompañada de eritema, constituye una reacción positiva y la ausencia de induración indica una reacción negativa. Un resultado positivo en la prueba de PPD indica que el individuo desarrolló DTH por infección por MTB en algún momento, pero no conlleva implicación sobre si la enfermedad está activa. Las personas que han sido infectadas con otra especie micobacteriana o inmunizadas con la vacuna de bacilo Calmette-Guérin (BCG) también pueden presentar reacción, pero en general la induración es menor a 10 mm. Los pacientes con enfermedad grave diseminada, aquellos que reciben fármacos inmunosupresores o quienes tienen enfermedades inmunosupresoras como SIDA quizá no presenten reacción debido a anergia.

La prueba PPD mide DTH a la proteína de la tuberculosis
La PPD positiva indica infección pasada o presente
Es posible que se desarrolle anergia cuando existe compromiso inmunitario

El valor predictivo de la prueba de la tuberculina depende de la prevalencia de la tuberculosis y de otras enfermedades micobacterianas en la población y de las prácticas de salud pública, en particular el uso de la inmunización con BCG. En EUA, donde no se emplea esta vacuna y existe una prevalencia baja de la enfermedad, una prueba positiva es evidencia muy determinante de infección previa por MTB. En países donde se utiliza BCG, la prueba cutánea sólo se puede utilizar de manera selectiva. Una nueva prueba que detecta la liberación de INF-γ específico de MTB de los linfocitos T estimulados no tiene reacción cruzada con el BCG u otras micobacterias, pero es costosa y no es más sensible que la prueba de la tuberculina para la detección de la enfermedad activa.

El valor predictivo depende de la prevalencia
La inmunización con BCG compromete su valor en las prácticas de salud pública

Diagnóstico de laboratorio

Frotis acidorresistente

La MTB se puede detectar a nivel microscópico en frotis de muestras clínicas utilizando uno de los procedimientos de tinción acidorresistente analizados en el capítulo 4. Debido a que a menudo el número de organismos presentes es pequeño, las muestras tomadas de esputo y líquido cefalorraquídeo se concentran por centrifugación antes de teñirlas para mejorar la sensibilidad de la detección. En uno de los procedimientos de acidorresistencia, la tinción es fluorescente, lo cual mejora las probabilidades de que el microscopista pueda encontrar sólo unos cuantos bacilos acidorresistentes (AFB) en una muestra completa. Incluso con los mejores métodos de concentración y tinción, poco más de la mitad (~ 65%) de los cultivos positivos de muestras de esputo produce frotis positivos. Los resultados en otros sitios son incluso inferiores, en particular con LCR. La presencia de AFB no es específica de la MTB porque otras micobacterias pueden tener morfología similar.

Debe tenerse cuidado adicional en la interpretación de frotis positivos tomados de orina o de dispositivos médicos (broncoscopio, sonda endotraqueal) debido a que es posible la contaminación con AFB ambientales. A pesar de estas dificultades, la búsqueda de un diagnóstico por frotis bien vale la pena el esfuerzo, debido a que permite la toma de decisiones clínicas mientras se esperan los días a semanas que se requieren para obtener los resultados del cultivo.

Las micobacterias se detectan en frotis directos de muestras clínicas
La contaminación con micobacterias puede producir "falsos" positivos en algunas muestras

Cultivo

Ya sea que el frotis de AFB sea positivo o no, el cultivo de organismos es esencial para la confirmación y para pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos. Las muestras tomadas de LCR, médula ósea y líquido de la pleura pueden sembrarse en forma directa en un medio de cultivo utilizado para aislamiento de MTB. Las muestras de sitios contaminados de manera inevitable con flora normal, como esputo, aspiraciones gástricas (cultivadas cuando no se tiene esputo disponible) y orina por micción, se tratan por medios químicos (álcali, ácido, detergentes) utilizando concentraciones que, según la experiencia, se sabe que eliminan a la mayoría de la flora normal, pero que permiten la supervivencia de micobacterias. Las muestras de esputo también requieren el uso de detergentes para disolver el moco, de modo que pueda concentrarse la muestra por medio de centrifugación o filtración antes de inocularla al medio de cultivo ya descrito.

El material contaminado con flora normal se somete a tratamiento químico
En el esputo se emplean agentes mucolíticos

Los cultivos en medios sólidos requieren por lo general tres o más semanas para mostrar colonias visibles. El crecimiento puede detectarse por radiometría en cerca de la mitad del tiempo utilizando un caldo líquido que contenga sustratos marcados con ^{14}C que,

CUADRO 27-2 Antimicrobianos de uso común en el tratamiento de la tuberculosis

FÁRMACO DE PRIMERA LÍNEA	FÁRMACO DE SEGUNDA LÍNEA[a]
Isoniazida	Ácido paraaminosalicílico
Etambutol	Etionamida
Rifampicina	Cicloserina
Pirazinamida	Fluoroquinolonas
Estreptomicina	Kanamicina, amikacina

[a] Las sustancias de segunda línea se añaden a combinaciones si la resistencia o toxicidad contraindica un fármaco de primera línea.

al ser metabolizado por las micobacterias, produce la liberación de $^{14}CO_2$. El CO_2 marcado se detecta en el espacio sobre el medio de cultivo utilizando un procedimiento automatizado de muestreo. La identificación de la micobacteria aislada se logra con varias pruebas bioquímicas o de cultivo, incluyendo las que se presentan en el cuadro 27-1, pero el proceso requiere más semanas. Se han desarrollado procedimientos de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) que se enfocan en secuencias tanto de DNA como de RNA ribosómico en muestras clínicas; estos métodos tienen elevada especificidad por la MTB (>98%), pero aunque su sensibilidad (70 a 80%) es mayor que la del frotis, no es mejor que la del cultivo. Las pruebas de AAN también pueden utilizarse para identificación de micobacterias aisladas en un cultivo. Incluso con la mejoría en sensibilidad, los métodos directos de AAN no pueden sustituir al cultivo debido a la necesidad de bacterias vivas para llevar a cabo las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos, que son esenciales para los casos de reciente diagnóstico. ::: métodos de AAN, págs. 67-68

Los cultivos requieren tres o más semanas

Los procedimientos de radiometría son más rápidos

La AAN carece de sensibilidad

Las pruebas de susceptibilidad son esenciales

TRATAMIENTO

Las micobacterias son resistentes de manera inherente a muchos fármacos antimicrobianos debido a la naturaleza inusualmente impermeable de su pared celular rica en lípidos. Sin embargo, varios antimicrobianos han probado su eficacia en el tratamiento de la infección por MTB (**cuadro 27-2**). El término **primera línea** se emplea para describir los principales fármacos preferidos (isoniazida, etambutol, rifampicina, pirazinamida, estreptomicina) que tienen larga experiencia clínica como respaldo de su eficacia y en el manejo de sus efectos secundarios. Los medicamentos de **segunda línea** se prefieren menos y se reservan a casos en los que existe resistencia a las sustancias de primera línea. El abordaje con los casos nuevos es comenzar con múltiples fármacos de primera línea (en general cuatro) mientras se esperan los resultados de pruebas de susceptibilidad. Cuando se tienen dichos resultados, el régimen desciende a los dos o tres medicamentos que son activos contra el aislado obtenido del paciente.

La resistencia a los fármacos de primera línea conduce al uso de medicamentos de segunda línea

La isoniazida y la rifampicina tienen actividad contra organismos intracelulares y extracelulares, y la pirazinamida actúa sobre el pH ácido encontrado dentro de las células. La estreptomicina no penetra las células y, en consecuencia, sólo es activa contra los organismos extracelulares. La MTB también es susceptible a otras sustancias que pueden emplearse para reemplazar las del primer grupo, en caso de que sean inapropiadas debido a resistencia o toxicidad del fármaco. Las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino y el ofloxacino, son activas contra las MTB y penetran bien en las células infectadas; su función en el tratamiento de la tuberculosis está bajo evaluación. La isoniazida y el etambutol actúan sobre los elementos de ácido micólico (isoniazida) y LAM (etambutol) de la síntesis de la pared celular de la micobacteria. Los blancos moleculares de los otros medicamentos aún están por definirse, excepto para las sustancias antibacterianas generales (rifampicina, estreptomicina, fluoroquinolonas) que se analizaron en el capítulo 23.

Los antimicrobianos actúan dentro y fuera de la célula

La resistencia y la toxicidad pueden limitar el uso de algunos fármacos

Debido a la elevada carga bacteriana y a la larga duración del tratamiento contra MTB, el surgimiento de resistencia durante el tratamiento constituye una preocupación mayor que con las infecciones más agudas. Por tal razón, el uso de múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción constituye la norma. La expresión de resistencia requeriría en teoría de una doble mutación, lo cual tiene baja probabilidad cuando la frecuencia de mutaciones únicas es de 10^{-7} a 10^{-10}. El porcentaje de nuevas infecciones con cepas resistentes a los fármacos de primera línea varía entre 5 y 15%, pero parece estar aumentando, en particular entre quienes han recibido tratamiento previo. De especial preocupación es el surgimiento en los últimos dos decenios de cepas de tuberculosis resistentes a múltiples medicamentos (MDR-TB), que son resistentes a isoniazida y rifampicina, los pilares del tratamiento primario. Las MDR-TB representan en la actualidad casi 5% de los casos en todo el mundo y más de la mitad de ellos se concentran en tres países, China, India y la Federación Rusa. Aunque siguen siendo poco comunes, en la actualidad se han encontrado cepas con resistencia extendida a una o más sustancias de segunda línea (denominadas tuberculosis con resistencia extendida [XDR-TB]).

El tratamiento con múltiples fármacos limita la expresión de resistencias

La MDR-TB es resistente a isoniazida y rifampicina

El tratamiento eficaz elimina la posibilidad de contagio en el curso de 1 a 2 semanas, lo cual ha hecho que los pacientes salgan del aislamiento en hospitales y sanatorios para enviarlos a casa o a los pabellones generales. La duración del tratamiento varía con base en algunos factores clínicos, pero en general es de 6 a 9 meses. En pacientes cuyas bacterias muestran resistencia a una o más de estas sustancias, y en aquellos con infección por VIH, se utiliza un curso más largo de tratamiento. La eficacia de la quimioterapia en la mayoría de las formas de tuberculosis ha sido espectacular y ha reducido en gran medida la necesidad de procedimientos quirúrgicos como la lobectomía pulmonar. El fracaso de la quimioterapia se ha asociado con frecuencia a la falta de acatamiento del régimen por parte del paciente, la presencia de organismos resistentes, o ambos.

El tratamiento dura de 6 a 9 meses

La resistencia y el VIH requieren mayor tiempo

El acatamiento es uno de los problemas principales

PREVENCIÓN

Existen varias situaciones en las que se considera que las personas están en un mayor riesgo de tuberculosis, aunque no exista eviden-

cia clínica de la enfermedad (sanos, radiografía de tórax negativa, etc.). La más común de estas situaciones es cuando ha habido exposición cercana a un caso abierto (en particular un niño) y conversión en la prueba de la tuberculina de negativa a positiva. En estas situaciones se administra quimioterapia profiláctica con isoniazida (sola) durante 6 a 9 meses. En la persona expuesta, la meta es prevenir una infección primaria. La persona con resultado positivo en la prueba con PPD ya ha tenido una infección primaria; por ende, la meta es reducir la probabilidad de reactivación al erradicar cualquier MTB latente en el organismo. Esta quimioprofilaxis tiene un evidente valor para la persona expuesta y para quienes presentan conversión reciente en la prueba cutánea. Es menos segura para los individuos cuyo tiempo de conversión se desconoce y que podría haber ocurrido muchos años atrás. La isoniazida puede causar una forma de hepatitis en adultos, de modo que su administración conlleva cierto riesgo. ::: quimioprofilaxis, pág. 329

La exposición y la conversión en el PPD justifican la quimioprofilaxis con isoniazida

La vacuna BCG utiliza organismos vivos derivados originalmente de una cepa de *M. bovis* que se atenúa por medio de subcultivos repetidos. Se administra a través de la dermis a sujetos con resultados negativos en prueba de tuberculina y conduce a la multiplicación local autolimitante de los organismos con desarrollo de DTH a la tuberculina. Esto último hace que el PPD sea inútil como herramienta diagnóstica y epidemiológica. La vacuna BCG se ha utilizado para la prevención de la tuberculosis en diversos países desde 1923, con resultados que van de ineficientes hasta 80% de protección. Sin embargo, en muchos estudios la vacuna BCG ha disminuido en forma sustancial las formas diseminada y meníngea de tuberculosis entre los niños pequeños. Su uso en cualquier país es una cuestión de salud pública en la que es necesario ponderar la protección potencial contra la pérdida de los métodos de detección de casos mediante la prueba cutánea. En EUA no se emplea esta vacuna, pero sí en muchos otros países, en particular aquellos que carecen de la infraestructura para la detección de casos. La vacuna BCG está contraindicada en individuos en los que los mecanismos inmunitarios mediados por linfocitos T están comprometidos, como en aquellos infectados por VIH.

El BCG estimula la DTH a la tuberculina
Su eficacia es variable
La vacuna BCG está contraindicada en pacientes con SIDA

MYCOBACTERIUM LEPRAE

Bacteriología

Mycobacterium leprae, causa de la lepra, es un bacilo acidorresistente que no se ha cultivado en un medio artificial o cultivo tisular más allá de, quizá, unas cuantas generaciones; sin embargo, puede crecer con lentitud (tiempo de duplicación de 14 días) en algunos animales (ratones, armadillos). Aunque la falta de un crecimiento *in vitro* limita gravemente el estudio del microorganismo, la estructura y los componentes de la pared celular parecen similares a los de otras micobacterias. Un micósido (glucolípido fenólico I [PGL-1]) se sintetiza en grandes cantidades y se encuentra sólo en *M. leprae*.

No crece en cultivos
Lento crecimiento en animales

Lepra

CÁPSULA CLÍNICA

La lepra es una enfermedad granulomatosa crónica de los nervios periféricos y tejidos superficiales, en particular de la mucosa nasal. La enfermedad va desde lesiones cutáneas anestésicas que se resuelven con lentitud hasta las lesiones faciales que provocan desfiguración y que son responsables del estigma y ostracismo social de los individuos con lepra (leprosos).

EPIDEMIOLOGÍA

El modo exacto de transmisión es desconocido, pero parece ser por la generación de pequeñas gotas provenientes de las secreciones nasales de casos de lepra lepromatosa. También es posible la inoculación por traumatismo debida a lesiones cutáneas menores o tatuajes. El reservorio central lo representan los humanos infectados. El periodo de incubación, que se estima a partir de observaciones clínicas, es en general de 2 a 7 años, pero a veces es de hasta cuatro décadas. La infectividad de *M. leprae* es baja. La mayoría de los nuevos casos han tenido contacto estrecho prolongado con un individuo infectado. También es posible que la picadura de insectos esté implicada en su transmisión. Aunque virtualmente no existe en América del Norte y Europa, más de 10 millones de personas se infectan en Asia, África y América Latina, donde hay más de 40 000 casos nuevos cada año.

Las gotículas nasales transmiten la infección
Es poco común en América del Norte

PATOGÉNESIS

Mycobacterium leprae es un parásito intracelular obligado que, para persistir, debe multiplicarse en las células del hospedador. En seres humanos, las células preferidas son macrófagos y células de Schwann. Se ha hallado que el PGL-1 y el LAM tienen una función en la capacidad de estos microorganismos para sobrevivir y multiplicarse. Es posible que invada los nervios sensoriales periféricos, lo cual provoca anestesia incompleta. La enfermedad ocurre en dos formas principales, con un espectro intermedio de enfermedad. En la forma **tuberculoide** se observan pocas *M. leprae* en las lesiones, que son granulomatosas con extensas células epitelioides, células gigantes e infiltración de linfocitos. En la lepra **lepromatosa** la respuesta celular es mínima y, en consecuencia, el crecimiento del microorganismo ocurre en forma relativamente libre de obstáculos. En un sentido histológico, las lesiones muestran densa infiltración con bacilos de la lepra y los organismos pueden alcanzar el torrente sanguíneo.

Es un parásito intracelular obligado de macrófagos y células de Schwann

INMUNIDAD

La inmunidad a *M. leprae* está mediada por linfocitos T. Los casos tuberculoides presentan una enfermedad mínima y evidencia de

respuestas inmunitarias T_H1, incluyendo producción de citocinas típicas (IL-2, IFN-γ). Los casos lepromatosos tienen una enfermedad progresiva y carecen de mediadores de T_H1. En el pasado, el rango de la enfermedad también se correlacionó con la respuesta de DTH a la lepromina, una prueba cutánea con antígeno similar a la prueba de la tuberculina. La lepromina ya no está disponible, pero los casos tuberculoides presentan una vigorosa respuesta de DTH, en tanto que los pacientes lepromatosos no responden.

La inmunidad de T_H1 determina el grado de la enfermedad

Lepra: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Lepra tuberculoide

La lepra tuberculoide implica el desarrollo de máculas formadas por placas grandes y aplanadas en el rostro, tórax y extremidades, con bordes elevados, eritematosos, y centros secos, pálidos y sin vello. Cuando la bacteria ha invadido los nervios periféricos, las lesiones son anestésicas. La enfermedad es paulatina, con evidencia simultánea de avance y curación lentos. Debido al pequeño número de organismos presentes, en general esta forma de enfermedad no es contagiosa.

Compromete a la piel y los nervios

Produce lesiones anestésicas

Lepra lepromatosa

En la lepra lepromatosa, las lesiones cutáneas son infiltrativas, extensas, simétricas y difusas, en particular sobre el rostro, con engrosamiento de la piel suelta de labios, frente y orejas (**figura 27-7**). El daño puede ser grave, con pérdida del tabique y huesos nasales, a veces de los dedos, y atrofia testicular en los varones. Las neuropatías periféricas pueden causar deformidades o úlceras indoloras que no sanan. La bacteria se propaga al nivel sistémico, con compromiso del sistema reticuloendotelial.

Las lesiones son infiltrativas y difusas

DIAGNÓSTICO

La lepra es principalmente un diagnóstico que se confirma por demostración de AFB en tinción del raspado tomado de tejido infectado, en particular de la mucosa nasal o de los lóbulos de la oreja. Esto se logra con facilidad en la lepra lepromatosa debido a las cantidades típicamente grandes del bacilo. La lepra tuberculoide se confirma por medio de la apariencia histológica de las biopsias cutáneas de espesor total y, con un poco de suerte, por unos cuantos AFB.

Los frotis y las biopsias con organismos acidorresistentes son los principales métodos de diagnóstico

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento se ha revolucionado con el desarrollo de las sulfonas, como la dapsona, que bloquean el metabolismo del ácido *para*aminobenzoico en *M. leprae*. En combinación con rifampicina, la dapsona por lo general controla o cura la lepra tuberculoide cuando se administra durante seis meses. En la lepra lepromatosa y en las formas intermedias de la enfermedad que presentan múltiples bacilos, se añade un tercer medicamento (clofazimina) para ayudar a prevenir la selección de mutaciones resistentes y el tratamiento se continúa durante por lo menos dos años. La prevención de la lepra implica el reconocimiento y tratamiento de los pacientes infecciosos y el diagnóstico temprano en los contactos cercanos. La quimioprofilaxis con sulfonas se ha empleado en niños que tienen estrecho contacto con individuos lepromatosos.

Las sulfonas combinadas con rifampicina constituyen el tratamiento primario

La prevención requiere diagnóstico y tratamiento tempranos de los casos

Un posible diagnóstico de lepra provoca temor y angustia en los pacientes y sus contactos que se sale de proporción con respecto a sus riesgos. Pocos médicos en EUA han tenido la experiencia de dar tal diagnóstico y debería solicitarse ayuda experta de las autoridades de salud pública antes de llegar a esa conclusión o indicar su posibilidad al paciente.

FIGURA 27-7. Lepra lepromatosa. Note las placas e infiltraciones cutáneas y la pérdida de las cejas. El raspado de los lóbulos de la oreja revelaría numerosos bacilos acidorresistentes. Este caso, aunque avanzado, responderá a la quimioterapia apropiada. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1997.)

MICOBACTERIAS QUE CAUSAN ENFERMEDADES SIMILARES A LA TUBERCULOSIS

Las micobacterias que producen enfermedades que a menudo se parecen a la tuberculosis se indican en el cuadro 27-1. Con excepción de *M. bovis*, las micobacterias se han vuelto relativamente más

prominentes en países desarrollados a medida que ha disminuido la incidencia de tuberculosis. Todas tienen reservorios ambientales identificados o sospechosos y todas las infecciones que causan parecen adquirirse de estas fuentes. Los individuos inmunocomprometidos o aquellos que tienen padecimientos respiratorios crónicos o carcinomas pulmonares están en mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad. No existe evidencia de transmisión entre personas. Las micobacterias ambientales que provocan infecciones parecidas a la tuberculosis son en general más resistentes que *M. tuberculosis* a algunos de los antimicrobianos empleados para el tratamiento de enfermedades micobacterianas y con frecuencia se requieren pruebas de susceptibilidad como una guía para el tratamiento.

Se adquieren del ambiente; no hay transmisión entre personas

La resistencia es común

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium kansasii es una micobacteria fotocromógena que suele formar colonias pigmentadas de amarillo luego de cerca de dos semanas de incubación en presencia de luz. En EUA, la infección es más común en los estados de Illinois, Oklahoma y Texas, y tiende a afectar a los residentes urbanos; es poco común en el área sudeste. No existe evidencia de transmisión entre personas, pero aún falta por identificar el reservorio. Causa aproximadamente 3% de las enfermedades micobacterianas no relacionadas con MTB en EUA. Las infecciones por *M. kansasii* se asemejan a la tuberculosis y tienden a progresar con lentitud cuando no se administra tratamiento. La enfermedad pulmonar cavitaria, linfadenitis cervical y las infecciones cutáneas son más comunes, pero también ocurren infecciones diseminadas. Son una importante causa de enfermedad en pacientes con infección por VIH y conteos de linfocitos T CD4 menores a 200 células/μl; las características clínicas son muy parecidas a las de la tuberculosis en pacientes con SIDA. Se desarrolla hipersensibilidad a las proteínas de *M. kansasii*, la cual tiene una reacción cruzada casi completa con la hipersensibilidad producida por la tuberculosis; por ende, los resultados positivos en la prueba PPD pueden ser resultado de infección clínica o subclínica por *M. kansasii*. En general, el tratamiento combinado con isoniazida, rifampicina y etambutol durante un tiempo prolongado es efectivo.

Se asemeja a la tuberculosis

La infección puede causar conversión en la prueba de PPD

Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*

El complejo formado por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) es un grupo de micobacterias que crecen a una tasa ligeramente más rápida que *M. tuberculosis* y que pueden dividirse en varios serotipos. Entre ellos se encuentran microorganismos que causan tuberculosis en aves (y a veces en cerdos), pero que rara vez conducen a enfermedad en humanos. Otros pueden causar enfermedades en mamíferos, incluyendo seres humanos, pero no en las aves. Se les encuentra en todo el mundo en el suelo y el agua, al igual que en animales infectados. Los casos humanos son cada vez más prominentes en los países desarrollados, incluyendo EUA, Japón y Suiza, donde tienen un segundo lugar después de *M. tuberculosis* en cuanto a la importancia y frecuencia de las enfermedades que causan.

El MAC se asocia con aves y mamíferos

Tienen un segundo lugar después de la MTB como causa de enfermedad en países desarrollados

La infección más común en humanos es la enfermedad pulmonar cavitaria, que a menudo se superpone con la bronquitis crónica y el enfisema. La mayoría de los individuos infectados son varones caucásicos de 50 años de edad o mayores. También se presentan linfadenitis cervical, osteomielitis crónica e infecciones renales y cutáneas. Los organismos en este grupo son mucho más resistentes a los fármacos antituberculosos que la mayoría de las demás especies y el tratamiento con 3 o 4 agentes considerados más activos a menudo requiere complementación con cirugía. Cerca de 20% de los pacientes sufren una recaída dentro de los cinco años posteriores al tratamiento.

Produce un amplio rango de enfermedades, las más comunes son pulmonares

Resistencia relativa a los fármacos antituberculosos

Las infecciones diseminadas provocadas por MAC, que antes se consideraban poco comunes, ahora representan una frecuente infección bacteriana sistémica en pacientes con SIDA. En general se desarrolla cuando el estado clínico general del paciente y sus concentraciones de linfocitos T CD4 son más bajos. En términos clínicos, el paciente experimenta una baja progresiva de peso y síntomas intermitentes de fiebre, escalofríos, sudoración nocturna y diarrea. Al nivel histológico, la formación de granuloma es imperceptible y existen agregados de macrófagos espumosos que contienen numerosos AFB intracelulares. El diagnóstico se realiza más fácilmente por medio de cultivo sanguíneo, utilizando una variedad de técnicas especializadas de cultivo. La respuesta a los medicamentos quimioterapéuticos es marginal y el pronóstico es grave.

Es una complicación común del SIDA

Los microorganismos se aíslan de la sangre

Mycobacterium scrofulaceum

Mycobacterium scrofulaceum es un organismo escotocromógeno acidorresistente (cuadro 27-1) que vive en el ambiente en condiciones húmedas. Forma colonias amarillas en oscuridad o luz en el curso de dos semanas y comparte diversas características con el MAC. *M. scrofulaceum* es en la actualidad una de las causas más comunes de linfadenitis granulomatosa cervical en niños pequeños. Deriva su nombre del término "escrófula", una palabra descriptiva antigua para la linfadenitis cervical tuberculosa. La infección se manifiesta como una inflamación lenta de uno o más ganglios linfáticos con poco o ningún dolor o signos constitucionales. Puede ulcerarse y formar una cavidad de drenaje hacia la superficie. No causa conversión de PPD. En general, el tratamiento implica la extirpación quirúrgica.

Causa linfadenitis granulomatosa cervical en niños

INFECCIONES MICOBACTERIANAS DE TEJIDOS BLANDOS

Complejo de *Mycobacterium fortuitum*

El complejo de *Mycobacterium fortuitum* incluye AFB de rápido crecimiento y que viven libremente en al ambiente, que producen colonias en el curso de tres días. Las infecciones en humanos son raras. Es probable que los abscesos en los sitios de inyección en personas que abusan de drogas ilícitas sean las lesiones más comunes. En ocasiones se desarrolla infección pulmonar secundaria. Algunos

casos se han asociado con implantes de material extraño (p. ej., prótesis mamarias, válvulas cardiacas artificiales). Excepto en el caso de endocarditis, en general las infecciones se resuelven en forma espontánea con la remoción del dispositivo protésico.

Estos bacilos de rápido crecimiento causan abscesos e infecciones por implante de prótesis

Mycobacterium marinum

Mycobacterium marinum causa tuberculosis en los peces, está muy generalizada en agua dulce y salada, y crece a 30 °C, pero no a 37 °C. Se encuentra en cantidades considerables en el limo que se forma en las piedras o en las paredes ásperas de las albercas y prospera en acuarios de peces tropicales. Puede causar lesiones cutáneas en humanos. En términos clásicos, un nadador que sufre un raspón en el codo o antebrazo al salir de la alberca desarrolla una lesión granulomatosa superficial que finalmente se ulcera. En general sana en forma espontánea luego de unas cuantas semanas, pero a veces es crónica. Los organismos pueden ser sensibles a las tetraciclinas, al igual que a algunos fármacos antituberculosos.

Causa tuberculosis en los peces

Mycobacterium ulcerans

Mycobacterium ulcerans es una causa mucho más grave de infección superficial. (Como *M. marinum, M. ulcerans* crece a 30 °C, pero no a 37 °C [cuadro 27-1].) En general, los casos ocurren en zonas tropicales, con más frecuencia en áreas de África, Nueva Guinea y el norte de Australia, pero en forma esporádica se le ha observado en otras partes. Con más frecuencia afecta a los niños. Se desconocen la fuente de infección y el modo de transmisión. Los individuos infectados desarrollan ulceración grave que afecta a la piel y tejido subcutáneo y que a menudo progresa a menos que reciba tratamiento adecuado. Es común que se requiera extirpación quirúrgica y colocación de injertos. Con frecuencia, el tratamiento antimicrobiano no tiene éxito.

Ocurre en áreas tropicales

Produce ulceraciones graves y progresivas que requieren remoción quirúrgica

ESTUDIO DE CASO

ENCARCELAMIENTO, VIH Y AFB

Un hombre de 55 años, con antecedentes de fiebre, sudoración nocturna, aumento en tos con producción de esputo sanguinolento y pérdida de 11 kilogramos de peso en los últimos dos meses, fue atendido en la sala de urgencias. No informa uso de sustancias ilegales intravenosas ni actividad homosexual, pero ha tenido varias parejas sexuales en el último año. Toma un "sorbo" de medio litro de ginebra al día, fue encarcelado hace dos años en la ciudad de Nueva York por una pelea en la que sufrió heridas por disparos y arma punzocortante. Su examen físico reveló adenopatía cervical y axilar anterior bilateral y fiebre de 39.4 °C. Su radiografía de tórax mostró adenopatía peritraqueal e infiltrados intersticiales bilaterales. Sus resultados de laboratorio evidenciaron serología VIH positiva y un número absoluto de linfocitos CD4 bajo. Se cultivó un organismo acidorresistente obtenido del esputo y del líquido del lavado bronquioalveolar (BAL) del lóbulo medio derecho.

PREGUNTAS

■ Los agentes etiológicos más probables para la infección de este paciente son:

A. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)
B. *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC)
C. *Mycobacterium leprae*
D. A y B
E. B y C

■ Todos los factores siguientes aumentan el riesgo de este hombre de desarrollar tuberculosis activa, *excepto:*

A. Relaciones homosexuales
B. Encarcelamiento
C. VIH
D. Alcoholismo

■ Si la bacteria acidorresistente aislada del esputo de este hombre se identifica como *Mycobacterium tuberculosis* y se le administra un régimen con dos fármacos antituberculosos, la resolución de su enfermedad depende principalmente de:

A. Anticuerpo contra LAM
B. Cambios en estilo de vida
C. Respuestas inmunitarias T_H1
D. Respuestas inmunitarias T_H2
E. DTH activa

RESPUESTAS

1(D), **2**(A), **3**(C)

CAPÍTULO 28

Actinomyces y Nocardia

Actinomyces y *Nocardia* son bacilos grampositivos caracterizados por un patrón de crecimiento filamentoso similar a las ramas de un árbol que ha ocasionado que en el pasado se les haya confundido con hongos. Son oportunistas que en ocasiones pueden provocar enfermedades indolentes de progreso lento. Un género relacionado, *Streptomyces*, es de importancia médica como productor de muchos antibióticos, pero rara vez ocasiona infecciones. El **cuadro 28-1** muestra características diferenciales importantes de estos grupos y de las micobacterias con las que están emparentados.

ACTINOMYCES

Bacteriología

Típicamente, *Actinomyces* son bacilos grampositivos que se ramifican en ángulo agudo (**figura 28-1**). Son bacilos grampositivos que presentan un crecimiento lento (4 a 10 días) bajo condiciones microaerófilas o estrictamente anaerobias. En pus y tejidos, la forma más característica es el gránulo sulfuroso (**figura 28-2**). Este gránulo de color amarillo-anaranjado, nombrado así por su enorme semejanza con un grano de azufre, es una colonia pequeña (normalmente menor de 0.3 mm) de filamentos ramificados entrelazados de *Actinomyces* solidificados con elementos de exudado hístico.

Bacilos grampositivos anaerobios ramificados de crecimiento lento

Las especies de *Actinomyces* se distinguen con base en sus reacciones bioquímicas, características culturales y composición de la pared celular. La mayoría de las actinomicosis son provocadas por *Actinomyces israelii*, pero se han aislado otras especies a partir de lesiones actinomicóticas típicas. Otras especies de *Actinomyces* se han asociado con infecciones dentales y periodontales (vea el capítulo 60).

La mayoría de las infecciones se deben a *A. israelii*

Actinomicosis

CÁPSULA CLÍNICA

La actinomicosis es un padecimiento inflamatorio crónico que se origina en los tejidos adyacentes a las superficies mucosas. Las lesiones siguen un lento curso de expansión lateral y profunda con induración considerable y fístulas que drenan, mismas que se abren paso por la piel después de un tiempo. Su naturaleza exacta depende de los órganos y estructuras implicados.

Actinomyces es un habitante normal de algunas áreas del tracto intestinal de humanos y animales desde la bucofaringe hasta el colon. Estas especies están muy bien adaptadas a las superficies mucosas y no producen enfermedad a menos que traspasen la barrera epitelial bajo condiciones que produzcan una tensión de oxígeno lo bastante baja como para producir su multiplicación (**figura 28-3**). Por lo general, tales condiciones implican una irrupción mecánica de la mucosa con necrosis de tejidos más profundos que normalmente son estériles (p. ej., después de la extracción de una pieza dental). Una vez iniciado, el desarrollo sucede en microcolonias dentro de los tejidos y se propaga sin consideración de límites anatómicos. La lesión se compone de fístulas inflamatorias que, con el tiempo, se abren paso a la superficie. A medida que la lesión crece, se vuelve firme e indurada. Los gránulos sulfurosos se encuentran presentes en el pus, pero no son numerosos. Rara vez se observan *Actinomyces* libres o unidades ramificadas pequeñas, aunque es común la contaminación por bacilos gramnegativos. Como en el caso de otras infecciones anaerobias, la mayoría de los casos son polimicrobianos e incluyen a la flora restante del sitio mucoso de origen. ::: anaerobios mixtos, pág. 396

Flora normal a lo largo del tracto gastrointestinal

Las condiciones para su desarrollo requieren de desplazamiento hacia los tejidos

El canal de la fístula contiene pus y gránulos sulfurosos

Los casos humanos de actinomicosis proporcionan poca evidencia de inmunidad a *Actinomyces*. Una vez establecidas, las infecciones suelen convertirse en crónicas y se resuelven sólo con ayuda de terapia antimicrobiana. Es posible detectar anticuerpos durante la trayectoria de la infección, pero parecen reflejar la estimulación antigénica de la infección en curso más que inmunidad. Las infecciones por *Actinomyces* son endógenas y no parece presentarse la transmisión de caso a caso.

No hay evidencia de inmunidad

Actinomicosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La actinomicosis existe en diversas formas que difieren según el sitio original y las circunstancias de la invasión hística. La infección

CUADRO 28-1 Características de los actinomicetos

GÉNERO	MORFOLOGÍA	ACIDORRESISTENCIA	DESARROLLO	FUENTE	ENFERMEDAD
Actinomyces	Bacilos ramificados	Ninguna	Anaerobio	Flora endógena oral e intestinal	Celulitis crónica, fístulas que drenan
Nocardia	Bacilos ramificados	Débil[a, b]	Aerobio	Suelo	Neumonía, pústulas cutáneas, absceso cerebral
Rhodococcus	Cocos a bacilos	Variable (débil[a])	Aerobio	Suelo, caballos[c]	Neumonía
Streptomyces	Bacilos ramificados	Ninguna	Aerobio	Suelo	Extremadamente inusual[d]

[a] Tinción modificada, resistente sólo a decoloración leve (H_2SO_4 al 1%)
[b] *N. asteroides y N. brasiliensis;* variable en otras especies.
[c] *R. equi.*
[d] No patogénico, pero importante productor de antibióticos.

del área cervicofacial, el sitio más común de actinomicosis (**figura 28-4**), normalmente se relaciona con la higiene dental deficiente, la extracción de piezas dentales o algún otro traumatismo en la boca o mandíbula. Las lesiones de la región submandibular y el ángulo de la mandíbula le dan a la cara un aspecto inflamado e indurado.
Las formas cervicofaciales se asocian con la higiene dental

Las actinomicosis torácicas y abdominales son inusuales y provienen de la aspiración o introducción traumática (incluyendo quirúrgica) de material infectado que conduce a la erosión a través de la pleura, tórax o pared abdominal. De manera común, el diagnóstico se demora ya que tan sólo se producen síntomas vagos o inespecíficos hasta que un órgano vital presenta erosión u obstrucción. A menudo, las masas firmes y fibrosas en un principio se confunden con malignidades. De manera ocasional, también se presenta compromiso pélvico por extensión de otros sitios. Es particularmente difícil de diferenciar de otros padecimientos inflamatorios o malignidades. Una endometritis crónica más localizada, al parecer provocada por *Actinomyces*, se ha asociado con el uso de dispositivos intrauterinos anticonceptivos.
Cirugía, traumatismos y dispositivos intrauterinos ofrecen la oportunidad

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de actinomicosis se basa en la naturaleza de la lesión, el curso de progreso lento y antecedentes de traumatismo o enfermedad predisponentes a invasión mucosa por *Actinomyces*. Puede ser difícil establecer un diagnóstico etiológico a ciencia cierta. Aunque es posible que las lesiones sean extensas, existe la posibilidad de que los organismos presentes en el pus sean pocos y que se encuentren concentrados en microcolonias de gránulos sulfurosos profundamente ocultas en el tejido indurado. El diagnóstico se complica aún más por la fértil colonización de otras bacterias, normalmente bacilos gramnegativos, dentro de las húmedas fístulas que drenan. Esta contaminación no sólo ocasiona confusión en cuanto a la etiología, sino que interfiere con el aislamiento de *Actinomyces* anaeróbico de lento desarrollo. Las muestras para frotis directo y cultivo deben incluir la mayor cantidad de pus posible para aumentar las probabilidades de recolectar los gránulos sulfurosos diagnósticos.
El drenaje de las fístulas contiene pocos *Actinomyces*
El drenaje a menudo se encuentra contaminado por otras especies

Los gránulos sulfurosos aplastados y teñidos muestran un denso centro grampositivo con bacilos individuales que se ramifican en la periferia (figura 28-2). También se deben seleccionar los gránulos para el cultivo, porque el material tomado de manera aleatoria a partir del drenaje de una fístula normalmente sólo arroja

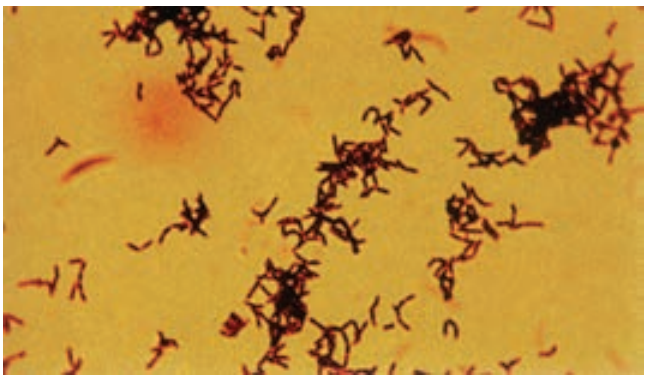


FIGURA 28-1. ***Actinomyces.*** Observe las ramificaciones angulares de los bacilos grampositivos. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

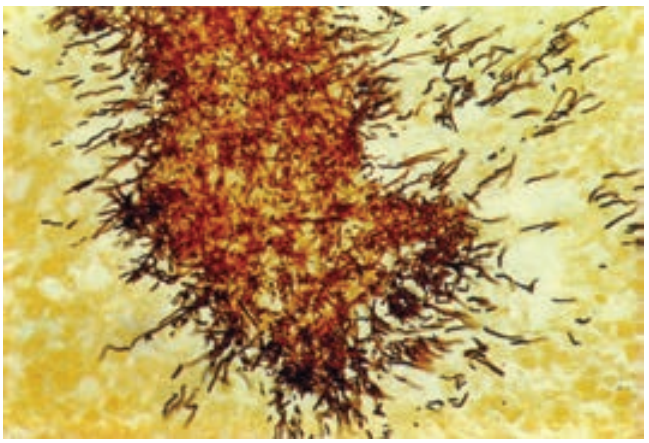


FIGURA 28-2. Gránulo sulfuroso. La masa es una microcolonia de bacterias grampositivas y elementos hísticos. La ramificación sólo se observa con claridad en las orillas. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

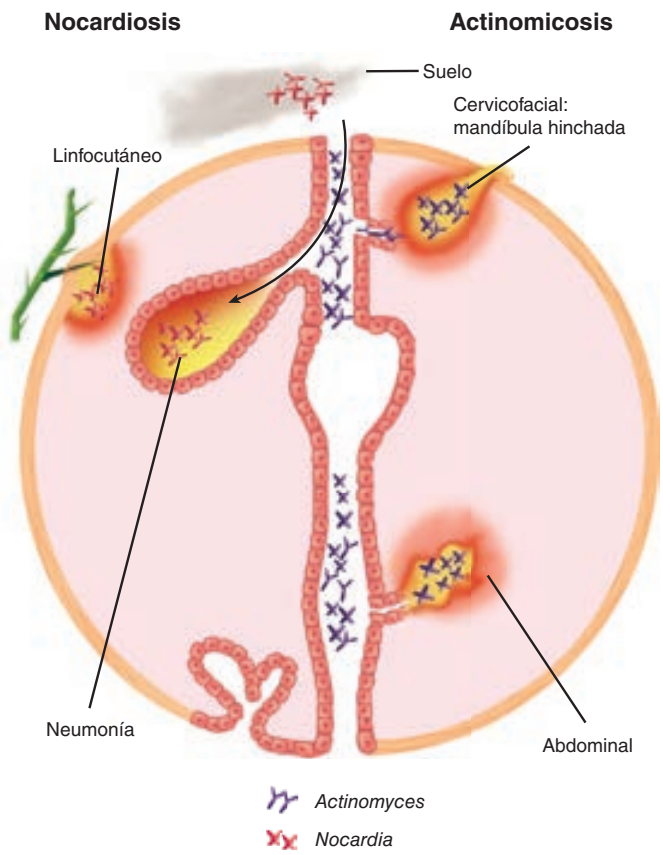


FIGURA 28-3. Actinomicosis y nocardiosis. (*Derecha*) *Actinomyces* son miembros de la flora normal a lo largo del tracto alimentario. Los traumatismos menores permiten el acceso a tejidos donde crean abscesos migrantes que pueden abrirse paso a la superficie. (*Izquierda*) *Nocardia* se encuentra presente en el suelo, donde puede inhalarse para producir Neumonía o inyectarse por traumatismo para producir pústulas cutáneas y linfadenitis.

cultivos de contaminantes superficiales. Los medios y técnicas de cultivo son los mismos que se utilizan para otros anaerobios. La incubación debe ser prolongada porque algunas cepas necesitan siete días o más para hacer su aparición. La identificación requiere de una variedad de pruebas bioquímicas para diferenciar entre *Actinomyces* y *Propionibacterium* (difteroide anaerobio), que puede mostrar una tendencia a formar ramificaciones cortas en líquidos de cultivo.

Las tinciones de Gram muestran ramificación de bacilos
Se requiere de cultivo anaerobio

Las biopsias para cultivo e histopatología son de utilidad, pero es posible que sea necesario examinar diversas secciones y trozos de tejido antes de encontrar colonias de gránulos sulfurosos de *Actinomyces*. La morfología del gránulo sulfuroso en tejido es bastante característica con las tinciones histológicas de rutina con hematoxilina y eosina (H/E) o tinción de Gram. En la tinción histológica H/E, los bordes del gránulo muestran "mazos" eosinófilos amorfos formados a partir de elementos hísticos y que contienen filamentos actinomicóticos ramificados.

La biopsia muestra lesiones características en forma de mazo

FIGURA 28-4. Actinomicosis cervicofacial. Se muestra la clásica "mandíbula hinchada" con fístulas que drenan en el ángulo de la mandíbula. Al palparse, la lesión se siente muy firme. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

TRATAMIENTO

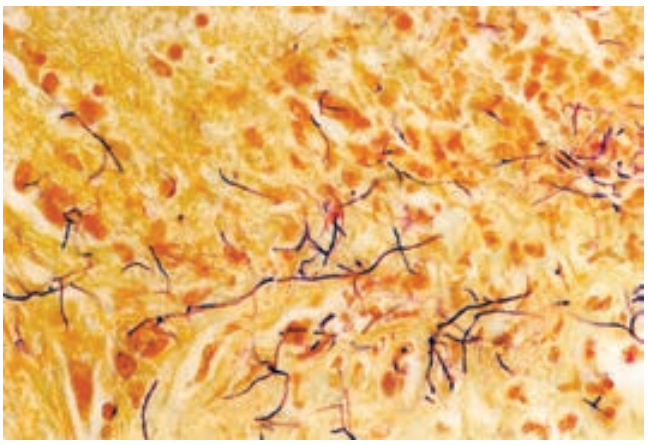
La penicilina G es el tratamiento de elección para la actinomicosis, aunque otros diversos antimicrobianos (ampicilina, doxiciclina, eritromicina y clindamicina) son activos *in vitro* y han mostrado eficacia clínica. Deben utilizarse altas dosis de penicilina y la terapia debe prolongarse hasta seis semanas o más antes de observar cualquier tipo de respuesta. El curso inicial de tratamiento normalmente se sigue de penicilina oral por 6 a 12 meses. Aunque lenta, la respuesta a la terapia suele ser notable dado el grado de fibrosis y deformidad ocasionadas por la infección. Debido a las dificultades para detectar al organismo causante, a muchos pacientes se les trata en forma empírica como ensayo terapéutico basado únicamente en los hallazgos clínicos.

Es posible que sea necesario utilizar penicilina de forma empírica

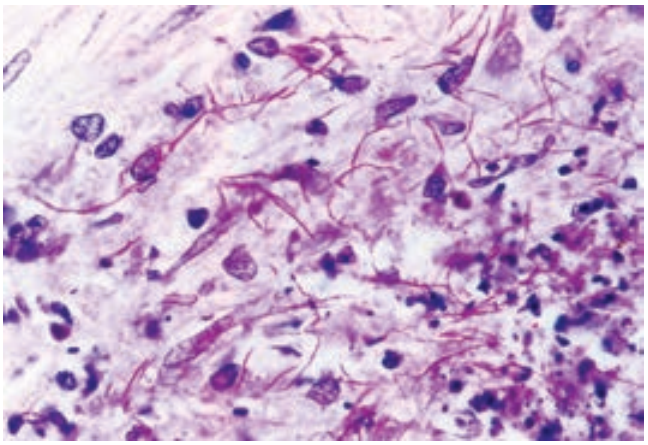
NOCARDIA

Bacteriología

Las especies *Nocardia* son bacterias grampositivas en forma de bastones que muestran una verdadera ramificación tanto en cultivos como en tinciones obtenidas a partir de lesiones clínicas. La morfología microscópica es similar a la de *Actinomyces*, aunque *Nocardia* tienden a fragmentarse con mayor facilidad y se encuentran como



A



B

FIGURA 28-5. ***Nocardia* en esputo. A.** Observe las bacterias filamentosas que forman ramas arbóreas entre los neutrófilos. La apariencia de cuentas de estos bacilos es típica. **B.** Tinción de la misma muestra de esputo con un método acidorresistente modificado (más débil). Observe los filamentos rojos con el mismo patrón de ramificación que se observa en A. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

unidades ramificadas más cortas a lo largo de la lesión más que concentradas en unas cuantas colonias o gránulos. Muchas cepas de *Nocardia* absorben la tinción de Gram de manera deficiente y dan la apariencia de "cuentas" (arrosariamiento) con secciones alternativas grampositivas y gramnegativas en un mismo filamento (**figura 28-5A** y **B**). Las especies más comunes en las infecciones humanas (*N. asteroides* y *N. brasiliensis*) son débilmente acidorresistentes.

Los bacilos grampositivos con arrosariamiento son débilmente acidorresistentes

En contraste con *Actinomyces*, las especies de *Nocardia* son estrictamente aerobias. De manera característica, el desarrollo se presenta en medios normales de laboratorio (agar sangre) después de dos a tres días de incubación al aire. De inicio, las colonias presentan una apariencia seca, rugosa y como de yeso, se adhieren al agar y, con el tiempo, desarrollan un pigmento que varía del blanco al anaranjado. La diferenciación entre especies implica pruebas poco comunes como la descomposición de aminoácidos y caseína.

Se desarrolla en medios comunes en 2 a 3 días

Nocardiosis

CÁPSULA CLÍNICA

La nocardiosis se presenta en dos formas principales. La forma pulmonar es una bronconeumonía aguda con disnea, tos y producción de esputo. Una forma cutánea produce pústulas localizadas en las áreas de inoculación traumática, normalmente áreas expuestas de la piel.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *Nocardia* son ubicuas en el ambiente, en especial en el suelo. De hecho, las colonias plenamente desarrolladas de *Nocardia* desprenden un olor a tierra mojada. Los organismos se han aislado en cantidades pequeñas del tracto respiratorio de personas sanas, pero no se consideran miembros de la flora normal. La forma pulmonar de la enfermedad proviene de la inhalación de bacterias atomizadas y la forma cutánea proviene de la inyección a causa de la picadura de una espina u otro accidente similar (figura 28-3). La mayoría de los casos pulmonares se presenta en pacientes con sistemas inmunitarios comprometidos a causa de enfermedades subyacentes o por el uso de terapia de inmunosupresión. Los pacientes trasplantados han sido representantes prominentes del último grupo. No existe la transmisión de caso a caso.

La fuente primaria es el suelo

Aumento de ocurrencia en pacientes inmunocomprometidos

PATOGÉNESIS

Aún no se comprenden los factores que conducen a una enfermedad después de la inhalación de *Nocardia*. Hay prominencia de neutrófilos en las lesiones por *Nocardia*, pero parecen ser relativamente ineficaces. Las bacterias tienen la capacidad de resistir las acciones microbicidas de los fagocitos y es posible que se relacionen con la alteración de la acidificación del fagosoma o con la resistencia al estallido respiratorio. Se desconocen los factores específicos de virulencia. Las lesiones primarias en los pulmones muestran inflamación aguda, con supuración y destrucción del parénquima. Pueden presentarse múltiples abscesos confluentes. A diferencia de las infecciones por *Actinomyces*, hay poca tendencia a la fibrosis y la localización. Puede presentarse diseminación a órganos distantes, en particular el cerebro. A menudo se producen abscesos multifocales en el sistema nervioso central (SNC). La mayoría de las infecciones pulmonares y cerebrales por *Nocardia* se producen por *N. asteroides*.

Capaz de sobrevivir en los fagocitos

Infección pulmonar normalmente por *N. asteroides*

La diseminación al SNC produce abscesos

Las infecciones cutáneas son el producto de la inoculación directa de *Nocardia*; por lo general, el mecanismo se asocia con algún tipo de actividad al aire libre y con algún traumatismo relativamente menor. Normalmente, la especie es *N. brasiliensis*, que produce una pústula superficial en el sitio de la inoculación. Si *Nocardia* obtiene acceso a los tejidos subcutáneos, pueden producirse lesiones que se asemejan a la actinomicosis, con todo y fístulas que drenan y gránulos sulfurosos.

Las infecciones cutáneas son el producto de traumatismos menores

INMUNIDAD

Existe evidencia de que la inmunidad efectiva mediada por linfocitos T es dominante en la defensa del hospedador en contra de las infecciones por *Nocardia*. El aumento en la resistencia a infecciones experimentales por *Nocardia* en animales es por la mediación de macrófagos activados por citocinas y estos macrófagos activados tienen una capacidad potenciada para matar a las *Nocardia* que hayan deglutido. Los pacientes con alteraciones de la respuesta inmunitaria mediada por células se encuentran en el máximo riesgo de nocardiosis. Hay poca evidencia de una eficaz respuesta inmunitaria humoral.

Dominan los mecanismos inmunes mediados por células

Nocardiosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Por lo general, la infección pulmonar es una bronconeumonía confluente que puede ser aguda, crónica o recurrente. Es común la producción de cavidades y la extensión a la pleura. Los síntomas son aquellos de cualquier bronconeumonía, incluyendo tos, disnea y fiebre. Los signos clínicos de absceso cerebral dependen de su localización y tamaño exactos; el cuadro neurológico puede ser particularmente confuso cuando hay presencia de lesiones múltiples. La combinación de neumonía actual o reciente y de signos focales del SNC sugiere una infección por *Nocardia*. En forma característica, el síndrome cutáneo involucra pústulas, fiebre y linfadenitis dolorosa en los ganglios linfáticos regionales.

Los hallazgos de bronconeumonía y abscesos cerebrales dependen de la localización

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *Nocardia* es mucho más fácil que el de actinomicosis porque los organismos se encuentran presentes en cantidades mayores y están distribuidos de manera más uniforme a lo largo de las lesiones. Por lo general, pueden encontrarse filamentos de bacilos grampositivos con ramas primarias y secundarias en el esputo y se demuestran fácilmente en aspirados directos de la piel o de otros sitios de purulencia. La demostración de acidorresistencia, en combinación con otras observaciones, es diagnóstica de *N. asteroides* o *N. brasiliensis* (figura 28-5). La acidorresistencia de las especies *Nocardia* no es tan poderosa como la de las micobacterias. Por ende, el método de tinción utiliza un agente de decoloración más débil que el utilizado para la tinción clásica. El cultivo de *Nocardia* no es difícil porque los organismos se desarrollan en agar sangre. Sigue siendo importante alertar al laboratorio en cuanto a la posibilidad de nocardiosis porque el lento crecimiento de *Nocardia* podría ocasionar que se viera dominado por la flora respiratoria que comúnmente se encuentra en las muestras de esputo. La identificación específica puede llevar semanas debido a los análisis poco convencionales implicados.

Por lo general, la tinción de Gram es positiva
La acidorresistencia débil es característica
El agar sangre es suficiente para el cultivo

TRATAMIENTO

Normalmente, *Nocardia* son susceptibles a las sulfonamidas, que han sido el pilar de tratamiento por décadas y que siguen siendo eficaces por sí solas o en combinación con trimetoprim. Las dificultades técnicas en cuanto a las pruebas de susceptibilidad han obstaculizado la selección racional y estudio de otros antimicrobianos. Aunque la mayoría de las cepas de *Nocardia* son relativamente resistentes a la penicilina, algunos de los betalactámicos más novedosos (imipenem, cefotaxima) han sido eficaces, como también lo han sido la minociclina y la amikacina. Los fármacos antituberculosos y antifúngicos tales como la anfotericina B no son activos en contra de *Nocardia*.

Las sulfonamidas son eficaces

RHODOCOCCUS

Rhodococcus es un género de actinomicetos aerobios con características similares a las de *Nocardia*. En términos morfológicos, los bacilos varían de cocos a formas largas y curvas en forma de mazo. Algunas cepas son acidorresistentes. De manera reciente, *Rhodococcus* se ha reconocido como patógeno oportunista que provoca una neumonía agresiva en pacientes muy inmunocomprometidos, en especial aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Los organismos se encuentran en la tierra. Una especie, *Rhodococcus equi*, se asocia con caballos, donde también provoca neumonía en potros. La especie es un patógeno facultativo intracelular de macrófagos con características algo similares a las de *Legionella* y *Listeria*. Se desconoce el tratamiento óptimo, aunque la eritromicina, los aminoglucósidos y algunos betalactámicos muestran actividad *in vitro*.

La morfología varía de cocos a bacilos
La neumonía se asocia con caballos

ESTUDIO DE CASO

LESIONES PULMONARES Y UN ABSCESO CEREBRAL

El paciente era un varón de 34 años de edad con antecedentes de tabaquismo y abuso del alcohol (12 latas de cerveza al día). Dos meses antes de su ingreso se le había atendido en un hospital externo, donde las radiografías revelaron una lesión necrótica en el lóbulo superior derecho. Resultó PPD negativo y tres cultivos de esputo que se analizaron para *Mycobacterium* también resultaron negativos. No presentaba factores de riesgo de infección por VIH. Cuatro semanas después se presentó con fiebre, tos productiva, sudores nocturnos, escalofríos y una pérdida de peso de 4.5 kg (10 lb).

Se le trató con ampicilina por 14 días. Disminuyeron la fiebre, los escalofríos y los sudores nocturnos. A su ingreso presentó

una masa firme en la pared torácica derecha (4 × 4 cm) que se aspiró. El material aspirado era color verde oscuro y extremadamente viscoso. Dos días después, las enfermeras lo encontraron orinando contra la pared de su habitación. A causa de su conducta, se decidió llevar a cabo una TC de la cabeza; las imágenes revelaron múltiples lesiones con realce en anillo. El paciente fue sometido a cirugía y se drenaron las lesiones del sistema nervioso central (SNC). Una tinción de Gram del organismo recuperado del aspirado cerebral mostró un bacilo grampositivo ramificado con arrosariamiento. El laboratorio señaló que también era acidorresistente.

PREGUNTAS

■ El material en el aspirado cerebral muy probablemente contenga ¿cuál de los siguientes organismos?

A. *Actinomyces*
B. *Nocardia*
C. *Mycobacterium tuberculosis*
D. *Mycobacterium* de otro tipo
E. *Rhodococcus*

■ ¿Qué factor de riesgo es probable que haya contribuido más a la infección de este paciente?

A. Ocupación
B. Alcoholismo
C. VIH
D. Tabaquismo

■ Lo más probable es que la infección se haya adquirido ¿de cuál de los siguientes elementos?:

A. Miembro de la familia
B. Mascota
C. Animal salvaje
D. Tierra
E. Agua

RESPUESTAS

1(B), **2**(B), **3**(D)

CAPÍTULO 29

Clostridium, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* y otros microorganismos anaerobios

¿Es capaz de ver con tranquilidad el terrible esfuerzo que representa el trismo?... Si puede hacerlo, es mejor que deje la profesión: arroje su título al fuego; no es digno de tenerlo.

—Jacob M. Da Costa (1833-1900): *College and Clinical Record*

Las bacterias que se tratan en este capítulo están relacionadas por el requisito común de necesitar condiciones anaerobias para su desarrollo. Se incluyen organismos de múltiples géneros y de todas las categorías Gram. La mayoría producen infecciones endógenas adyacentes a las superficies mucosas, donde son miembros de la flora normal. Los clostridios forman esporas que les permiten producir enfermedades como el tétano y el botulismo por contaminación ambiental de tejidos y alimentos. Otro género de bacterias anaerobias, *Actinomyces,* se trata en el capítulo 28.

ANAEROBIOS E INFECCIÓN ANAEROBIA: CARACTERÍSTICAS GRUPALES

Bacteriología

NATURALEZA DE LA ANAEROBIOSIS

Los anaerobios no sólo sobreviven en condiciones anaerobias; las requieren para iniciar y mantener su crecimiento. Por definición, los anaerobios no pueden crecer en presencia de 10% de oxígeno, pero algunos son sensibles a concentraciones de oxígeno tan bajas como 0.5% e incluso mueren por exposiciones breves al aire. Sin embargo, la **tolerancia al oxígeno** es variable y muchos organismos pueden sobrevivir brevemente en 2 a 8% de oxígeno, incluyendo la mayoría de las especies patógenas para los humanos. No se tiene plena comprensión de los mecanismos implicados, pero es evidente que representan un continuo desde las especies descritas como **aerotolerantes** hasta aquellas tan susceptibles a la oxidación que, para cultivarlas, se requiere el uso de medios preparados y almacenados en condiciones anaerobias.

Los anaerobios requieren poco oxígeno para iniciar su crecimiento
Abarcan un continuo de tolerancia al oxígeno

Los anaerobios carecen de los citocromos requeridos para utilizar el oxígeno como aceptor terminal de electrones en las reacciones productoras de energía y, en consecuencia, sólo generan energía por medio de la fermentación (vea el capítulo 21). Algunos anaerobios no crecen a menos que el potencial de oxidorreducción sea extremadamente bajo (–300 mV); debido a que las enzimas esenciales deben estar en el estado reducido para ser activas, las condiciones aeróbicas crean un bloqueo metabólico. ::: aerobios y anaerobios, pág. 278

Se requiere un bajo potencial de oxidorreducción

Otro elemento de anaerobiosis es la susceptibilidad directa de las bacterias anaerobias al oxígeno. En la mayoría de las bacterias aerobias y facultativas, la **catalasa**, el **superóxido dismutasa**, o ambos, neutralizan la toxicidad de los productos del oxígeno **peróxido de hidrógeno** y **superóxido**. La mayoría de las bacterias anaerobias carecen de estas enzimas y sufren daño cuando se forman productos del oxígeno en su microambiente. Como se analiza en el siguiente texto, muchos de los patógenos anaerobios virulentos tienen la capacidad de producir catalasa o superóxido dismutasa.

No tienen defensa contra los productos del oxígeno
A menudo, los patógenos tienen catalasa y superóxido dismutasa

CLASIFICACIÓN

Los anaerobios autóctonos de los humanos incluyen casi todos los morfotipos y cientos de especies. Para la clasificación se emplean las pruebas bioquímicas y de cultivo típicas, aunque esto es difícil debido a que deben satisfacerse los requerimientos de crecimiento de cada especie anaerobia. La caracterización de los ácidos grasos celulares y de los productos metabólicos por medio de la cromatografía ha resultado útil con muchos grupos anaerobios. La composición y homología de las bases de ácido nucleico se ha empleado de manera general para reformar la vieja taxonomía. Los géneros que

CUADRO 29-1 Ubicaciones comunes de los anaerobios oportunistas

ORGANISMO	TINCIÓN DE GRAM	BOCA O FARINGE	INTESTINO	VÍAS UROGENITALES	PIEL
Peptostreptococcus	Cocos positivos	+	+	+	–
Propionibacterium	Bacilos positivos	–	–	–	+
Clostridium	Bacilos positivos (grandes)	–	+	–	–
Veillonella	Cocos negativos	–	+	–	–
Grupo *Bacteroides fragilis*	Bacilos negativos (cocobacilos)	–	+	–	–
Fusobacterium	Bacilos negativos (alargados)	+	+	–	–
Prevotella	Bacilos negativos	+		+	–
Porphyromonas	Bacilos negativos	+		+	

se asocian más comúnmente con enfermedades se presentan en el **cuadro 29-1** y se discuten más adelante.

Los criterios bioquímicos, de cultivo y moleculares definen a muchas especies

Cocos anaerobios

Casi todas las especies de cocos grampositivos importantes en un sentido médico se clasifican ahora dentro de un solo género, *Peptostreptococcus*. Con la tinción de Gram es más frecuente que estas bacterias se vean como cadenas largas de pequeños cocos. *Veillonella*, un género gramnegativo, amerita mención especial debido a su posible confusión con *Neisseria*, el único otro coco gramnegativo asociado con enfermedad.

Gram(+) = *Peptostreptococcus*
Gram(–) = *Veillonella*

Clostridios

Los clostridios son bacilos grampositivos grandes que forman esporas. Como su homólogo aerobio, *Bacillus*, los clostridios tienen esporas resistentes al calor, desecación y desinfectantes. Pueden sobrevivir durante años en el ambiente y regresar a la forma vegetativa cuando se les coloca en un medio favorable. La forma de la célula y la localización de la espora varían según la especie, pero es poco común observar esporas en muestras clínicas.

Los clostridios, que son importantes desde el punto de vista médico, son potentes productores de una o más proteínas exotoxinas. El grupo histotóxico, que incluye a *Clostridium perfringens* y a otras cinco especies (**cuadro 29-2**), produce hemolisinas en el sitio de infección aguda que tienen efectos líticos sobre una amplia variedad de células. El grupo neurotóxico, que incluye a *C. tetani* y a *C. botulinum*, produce neurotoxinas que ejercen su efecto en sitios neurales remotos con respecto a las bacterias. *C. difficile* produce enterotoxinas y enfermedad en el tracto gastrointestinal. Muchas de las más de 80 especies adicionales no toxígenas de clostridios también se han asociado con enfermedad.

Las esporas varían en forma y localización
La producción de hemolisina, neurotoxina y enterotoxina causa enfermedad

Bacilos grampositivos no esporógenos

Propionibacterium es un género de pequeños bacilos pleomorfos denominados en ocasiones difteroides anaerobios debido a su semejanza morfológica con las corinebacterias. Se encuentran entre las bacterias más comunes en la flora normal de la piel. *Eubacterium* es un género que incluye bacilos delgados y largos encontrados por lo común en la flora del colon. En ocasiones, estos organismos se aíslan de infecciones en combinación con otros anaerobios, pero es raro que produzcan enfermedad por sí solos.

Son miembros de la flora normal

Bacilos gramnegativos

Los bacilos gramnegativos que no forman esporas son las bacterias más comunes aisladas de infecciones anaerobias. En el pasado, la mayoría de las especies se agrupaban dentro del género *Bacteroides*, que sigue existiendo junto con otros cinco géneros. De ellos, *Fusobacterium, Porphyromonas* y *Prevotella* son los más importantes en sentido médico. El grupo *Bacteroides fragilis* incluye a *B. fragilis* y a 10 especies similares que se destacan por su virulencia y por la producción de betalactamasas. (Las especies fuera de este grupo carecen en general de estas características y son más semejantes a los otros bacilos gramnegativos anaerobios.) *B. fragilis* es un bacilo gramnegativo relativamente corto con terminaciones redondeadas que le dan una apariencia cocobacilar. El lipopolisacárido (LPS) en su membrana externa tiene un contenido mucho menor de lípidos y, por ende, menor actividad tóxica que la de la mayoría de las otras bacterias gramnegativas. Casi todas las cepas de *B. fragilis* tienen una cápsula de polisacárido y son relativamente tolerantes al oxígeno a través de la producción de superóxido dismutasa. Los géneros *Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium* se distinguen por características bioquímicas y taxonómicas de otro tipo. *Prevotella melaninogenica* forma un pigmento negro en cultivo y *Fusobacterium*, como su nombre indica, es en forma típica alargada y tiene extremos ahusados.

Cinco géneros tienen importancia médica
El grupo *B. fragilis* produce betalactamasa y superóxido dismutasa

Infecciones anaerobias

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de nuestra constante inmersión en el aire, los anaerobios pueden colonizar los microambientes que tienen deficiencia o ausencia de oxígeno en nuestro cuerpo. A menudo, éstos se crean por la presencia de organismos facultativos cuyo crecimiento redu-

CUADRO 29-2 Características de anaerobios patógenos

ORGANISMO	CARACTERÍSTICAS BACTERIOLÓGICAS	EXOTOXINAS	FUENTE	ENFERMEDAD
Cocos grampositivos				
Peptostreptococcus			Boca, intestino	Infecciones bucofaríngeas, abscesos cerebrales
Cocos gramnegativos				
Veillonella			Intestino	Oportunistas raras
Bacilos grampositivos				
Clostridium perfringens	Esporas	Toxina α, toxina θ, enterotoxina	Intestino, ambiente, alimento	Celulitis, gangrena gaseosa, enterocolitis
Especies histotóxicas similares a *C. perfringens*[a]	Esporas		Intestino, ambiente	Celulitis, gangrena gaseosa
C. tetani	Esporas	Tetanoespasmina	Ambiente	Tétanos
C. botulinum	Esporas	Toxina botulínica	Ambiente	Botulismo
C. difficile	Esporas	Enterotoxina A, citotoxina B	Intestino, ambiente (intrahospitalaria)	Diarrea asociada con uso de antibióticos, enterocolitis
Propionibacterium			Piel	Oportunistas raras
Eubacterium			Intestino	Oportunistas raras
Bacilos gramnegativos				
Bacteroides fragilis[b]	Cápsula de polisacáridos	Enterotoxina	Intestino	Oportunistas, abscesos abdominales
Especie *Bacteroides*			Intestino	Oportunistas
Fusobacterium			Boca, intestino	Oportunistas
Prevotella	Pigmento negro		Boca, urogenital	Oportunistas
Porphyromonas			Boca, urogenital	Oportunistas

[a] *C. histolyticum, C. noyyi, C. septicum* y *C. sordellii.*
[b] El grupo *Bacteroides fragilis* incluye *B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. vulgatus, B. thetaiotaomicron* y otras seis especies.

ce el oxígeno y limita el potencial local de oxidorreducción. Tales sitios incluyen las glándulas sebáceas de la piel, las hendiduras gingivales de las encías, el tejido linfoide de la garganta y la luz de las vías intestinal y urogenital. Excepto por las infecciones de algunos clostridios ambientales, las infecciones anaerobias casi siempre son endógenas por agentes infecciosos derivados de la flora normal del paciente. Los anaerobios específicos implicados se relacionan con su prevalencia en la flora de sitios relevantes, como se muestra en el cuadro 29-1. Además de la presencia de clostridios en las vías intestinales inferiores de humanos y animales, sus esporas están ampliamente distribuidas en el ambiente, en particular en el suelo expuesto a la excreta de los animales. Sus esporas pueden contaminar cualquier herida causada por un objeto no estéril (p. ej., una astilla, uña) o expuesta directamente al suelo.

El origen de la mayoría de las infecciones está en sitios con flora normal que tiene una oxidorreducción baja

Los clostridios esporógenos también provienen del ambiente

PATOGÉNESIS

La flora anaerobia vive normalmente en una relación inocua de huésped con el hospedador. Sin embargo, cuando se les desplaza de su nicho sobre la superficie mucosa a tejidos normalmente estériles, estos organismos pueden causar peligrosas infecciones. Esto puede ocurrir como resultado de un traumatismo (p. ej. herida de bala, cirugía), enfermedad (diverticulosis) o como un hecho aislado (p. ej., aspiración). Los factores asociados con el hospedador, como la presencia de cáncer o alteración en la provisión de sangre, aumentan la probabilidad de que la flora desalojada produzca en un momento dado una infección. Los organismos implicados en la mayoría de los casos son los anaerobios, que están presentes en la mucosa adyacente a la infección y que tienen mayor virulencia. Por ejemplo, *B. fragilis* representa menos de 1% de la flora normal del colon, pero es el organismo que se aísla con más frecuencia en los abscesos intraabdominales.

Los anaerobios desplazados de la flora normal a sitios más profundos pueden causar enfermedad

Los traumatismos y los factores del hospedador crean oportunidades de infección

La relación entre flora normal y sitio de infección quizá sea indirecta. Por ejemplo, la neumonía por broncoaspiración, los abscesos pulmonares y el empiema implican de manera típica a los anaerobios encontrados en la flora bucofaríngea. El cerebro no es un ambiente particularmente anaerobio, pero es más frecuente que los abscesos cerebrales se deban a estos mismos anaerobios bucofaríngeos. Se supone que esto ocurre por extensión a través de la lámina cribosa del etmoides hacia el lóbulo temporal, la ubicación típica de

estos abscesos. En heridas abiertas contaminadas, los clostridios pueden provenir de la flora intestinal o de esporas que sobreviven en el ambiente.

La flora puede ingresar por aspiración o desplazarse a cierta distancia

Es típico que los abscesos cerebrales impliquen bacterias anaerobias

Aunque el acceso a los tejidos les otorga la oportunidad, los anaerobios requieren de factores adicionales de virulencia para provocar infección. Algunos patógenos anaerobios causan enfermedades incluso cuando están presentes como una parte menor de la flora residente desplazada, en tanto que otros miembros comunes de la flora normal rara vez provocan enfermedades. Sólo en los clostridios y *B. fragilis* se encuentran factores clásicos de virulencia, como toxinas y cápsulas, pero una característica como la capacidad para sobrevivir a la exposición breve a los ambientes oxigenados también podría concebirse como un factor de virulencia. Los anaerobios encontrados en las infecciones en seres humanos están en mucha más probabilidad de producir catalasa y superóxido dismutasa que sus compañeros más dóciles dentro de la flora normal. Rara vez se encuentran anaerobios muy sensibles al oxígeno, probablemente debido a que los dañan incluso las pequeñas cantidades de oxígeno disueltas en los líquidos tisulares.

En algunos anaerobios se han encontrado cápsulas y toxinas

La supervivencia en condiciones de oxidación puede ser un factor de virulencia

Un aspecto relacionado es la capacidad de las bacterias para crear y controlar un microambiente reducido, a menudo con la aparente ayuda de otras bacterias. La mayoría de las infecciones anaerobias son mixtas; es decir, están presentes dos o más anaerobios, con frecuencia en combinación con bacterias facultativas como *Escherichia coli* (**figura 29-1**). En algunos casos, se cree que los componentes de estas combinaciones favorecen por sinergia el crecimiento de las otras bacterias, ya sea al proporcionarles factores para el crecimiento o al reducir el potencial de oxidorreducción. Es posible que estas condiciones tengan otras ventajas, como la inhibición de las funciones bactericidas de los leucocitos dependientes de oxígeno en las condiciones anaerobias de la lesión. Los anaerobios que producen toxinas específicas tienen una patogénesis propia, que se analizará en las secciones dedicadas a las especies individuales.

Es posible que las infecciones mixtas faciliten un microambiente anaerobio

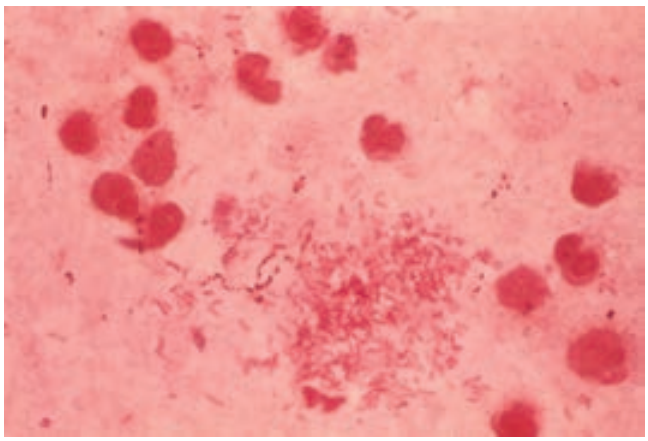


FIGURA 29-1. Frotis con tinción de Gram de pus tomado de un absceso abdominal donde se muestran leucocitos polimorfonucleares, grandes cantidades de anaerobios gramnegativos y algunos peptoestreptococos. (Reproducida con autorización de Schering Corporation. Kenilworth, NJ, propietaria de los derechos. Derechos reservados.)

Infecciones anaerobias: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Bacteroides, *Fusobacterium* y peptoestreptococos, por sí solos o en combinación con otros anaerobios facultativos u obligados, son responsables de la abrumadora mayoría de abscesos localizados dentro del cráneo, tórax, peritoneo, hígado y vías genitales femeninas. Como ya se indicó, las especies implicadas se relacionan con patógenos presentes en la flora normal de las superficies mucosas adyacentes. Aquellas derivadas de la flora bucal también incluyen infecciones dentales o por mordeduras humanas.

En general, los abscesos son producidos por *Bacteroides, Fusobacterium* o peptoestreptococos

Además, los anaerobios son causantes de sinusitis crónica, otitis media crónica, neumonía por broncoaspiración, bronquiectasias, colecistitis, artritis séptica, osteomielitis crónica, úlceras por decúbito e infecciones de tejidos blandos en pacientes con diabetes mellitus. La disección de la infección a lo largo de la línea fascial (fascitis necrosante) y la tromboflebitis son complicaciones comunes. El pus de olor fétido y la crepitación (gas en los tejidos) son signos que se asocian con infecciones anaerobias, aunque de ninguna manera son exclusivos de ellas. Como ocurre con otras infecciones bacterianas, es posible que se propaguen más allá del sitio local y que ingresen en el torrente sanguíneo. La tasa de mortalidad por bacteriemias anaerobias debidas a fuentes no genitales es equivalente a las tasas de bacteriemia debidas a estafilococos o enterobacterias.

El pus con olor fétido sugiere infección anaerobia

DIAGNÓSTICO

La clave para la detección de los anaerobios es una muestra de alta calidad, de preferencia de pus o líquido tomado directamente del sitio de infección. Es necesario llevar con rapidez la muestra al laboratorio de microbiología y protegerla de la exposición al oxígeno mientras se le transporta. Pueden utilizarse tubos especiales para transporte anaerobio o extraerse el aire de la jeringa con la que se obtenga la muestra. De hecho, una cantidad abundante de pus sirve como su mejor medio de transporte, a menos que la demora en entregarlo sea de horas.

Las muestras deben ser directas y protegerse del oxígeno

Un frotis con tinción directa de Gram del material clínico que demuestra bacterias gramnegativas, grampositivas, o ambas, es muy sugerente y, con frecuencia, incluso diagnóstico de infección por anaerobios (figura 29-1). Debido a la naturaleza típicamente lenta y compleja del cultivo anaerobio, la tinción de Gram a menudo proporciona la información más útil para el proceso de decisión. El aislamiento de las bacterias requiere el uso de una atmósfera anaerobia de incubación y de medios especiales protegidos contra la exposición al oxígeno. Aunque existen sistemas especializados para este propósito, el simple frasco anaerobio es suficiente para aislar los anaerobios importantes en sentido clínico. El uso de

medios que contengan agentes reductores (cisteína, tioglicolato) y de los factores de crecimiento que necesitan algunas especies facilita de manera adicional el aislamiento de los anaerobios. La naturaleza polimicrobiana de la mayoría de las infecciones anaerobias requiere el uso de medios selectivos para proteger a los anaerobios de lento crecimiento del desarrollo excesivo de bacterias facultativas más fuertes, en particular enterobacterias. Con frecuencia se emplean antibióticos, en particular los aminoglucósidos a los que todos los anaerobios son resistentes. Una vez que se han aislado las bacterias, los procedimientos de identificación incluyen morfología, caracterización bioquímica y detección de productos metabólicos por medio de cromatografía de gases.

La tinción de Gram es de particular utilidad

El frasco anaerobio proporciona la atmósfera para incubación

Los medios selectivos inhiben a las bacterias facultativas

TRATAMIENTO

Como ocurre con la mayoría de los abscesos, el drenaje de material purulento es el tratamiento primario, en asociación con la quimioterapia adecuada. Por sí solos, los antimicrobianos quizá sean ineficaces debido a su incapacidad para penetrar en el sitio de infección. Hasta un cierto grado, la selección del antimicrobiano es empírica; es típico que estas infecciones impliquen una combinación de especies, y el diagnóstico por medio de cultivos se demora a causa del lento crecimiento y por el tiempo requerido para distinguir a las múltiples especies. Además, los métodos de prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos son lentos y están menos estandarizados que para las bacterias con un crecimiento rápido. El abordaje común consiste en seleccionar los antimicrobianos con base en la susceptibilidad esperada de los anaerobios que comúnmente producen infección en el sitio en cuestión. Por ejemplo, los organismos anaerobios derivados de la flora bucal a menudo son susceptibles a la penicilina, pero las infecciones por debajo del diafragma son causadas por anaerobios fecales como *B. fragilis*, que es resistente a muchos betalactámicos. Es más probable que estas infecciones respondan al metronidazol, imipenem, aztreonam o ceftriaxona, una cefalosporina que no se inactiva con las betalactamasas producidas por los anaerobios.

Las infecciones mixtas y el lento crecimiento fuerzan a un tratamiento empírico

Las infecciones abdominales requieren antimicrobianos resistentes a la betalactamasa

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Bacteriología

Clostridium perfringens es un bacilo grampositivo grande y sin motilidad que tiene terminaciones cuadradas. Crece en el curso de una noche en condiciones anaerobias, produciendo colonias hemolíticas en agar sangre. En caldo que contenga carbohidrato fermentable, el crecimiento de *C. perfringens* se acompaña de producción de grandes cantidades de hidrógeno y dióxido de carbono, que también puede producirse en los tejidos necróticos; de allí el nombre de gangrena gaseosa.

La hemólisis y la producción de gas son características

Clostridium perfringens produce múltiples exotoxinas que tienen diferente importancia patógena en diversas especies animales y que sirven como base para la clasificación de los cinco tipos (A a E). El tipo A es, con mucho, el más importante para los humanos y se le encuentra de manera consistente en el colon y, con frecuencia, en el suelo. La exotoxina más importante es la **toxina α**, una fosfolipasa que hidroliza la lecitina y la esfingomielina, con lo cual altera las membranas celulares de diversas células del hospedador, incluyendo eritrocitos, leucocitos y células musculares. La **toxina θ** altera la permeabilidad capilar y es tóxica para el músculo cardiaco. Esta toxina formadora de poros se relaciona estrechamente con la estreptolisina O. Una minoría de cepas (menos de 5%) produce una **enterotoxina** que, al adherirse a las membranas de los enterocitos, causa un aumento en el calcio intracelular y altera la permeabilidad de membrana. Esto conduce a pérdida de líquido y macromoléculas celulares.

El sistema taxonómico se basa en las toxinas

La fosfolipasa denominada toxina α, la toxina θ formadora de poros y la enterotoxina causan enfermedades

Enfermedad por *C. perfringens*

CÁPSULA CLÍNICA

Clostridium perfringens produce una amplia variedad de infecciones en heridas y tejidos blandos, muchas de las cuales no son diferentes de las producidas por otras bacterias oportunistas. La más temida de ellas, la gangrena gaseosa, comienza como una infección en una herida, pero progresa hasta el choque y la muerte en cuestión de horas. Otra forma de enfermedad causada por *C. perfringens*, la intoxicación alimentaria, se caracteriza por diarrea sin fiebre o vómito.

EPIDEMIOLOGÍA

Gangrena gaseosa

La gangrena gaseosa se desarrolla en heridas traumáticas con daño muscular cuando se contaminan con suciedad, tejidos u otro material extraño que contenga *C. perfringens* u otra especie de clostridios histotóxicos. Los clostridios pueden provenir de la propia flora intestinal del paciente o de esporas en el ambiente. Las fracturas expuestas, heridas de bala y traumatismos similares vistos en tiempos de guerra son prototipos de esta infección. La demora importante entre la lesión y el manejo quirúrgico definitivo constituye un requisito adicional. En tiempos de paz es más probable que estas lesiones ocurran en accidentes de excursionismo en áreas remotas que en un accidente automovilístico en una autopista.

Las esporas del hospedador o del ambiente contaminan las heridas

Las demoras permiten la multiplicación

Intoxicación alimentaria por clostridios

Clostridium perfringens puede causar intoxicación alimentaria si las esporas de una cepa productora de enterotoxina contaminan alimen-

tos. En general los brotes se asocian con platillos de carne con alto contenido graso como guisados, sopas o salsas que se han mantenido calientes durante varias horas antes de consumirlas. Esto da tiempo para que se alcance la dosis infecciosa por conversión de las esporas en bacterias vegetativas, que entonces se multiplican en los alimentos. La intoxicación alimentaria por clostridios es común en los países desarrollados y es la tercera causa de enfermedad por alimentos en EUA.
Las bacterias se multiplican en platillos preparados con carnes

PATOGÉNESIS

Gangrena gaseosa

Si el potencial de oxidorreducción es suficientemente bajo en la herida, las esporas de *C. perfringens* pueden germinar y luego multiplicarse, elaborando toxina α. El proceso atraviesa los husos musculares y produce un edema y necrosis que se propagan con rapidez, al igual que condiciones que son más favorables para el crecimiento de las bacterias. En el tejido muscular necrótico hay muy pocos leucocitos presentes (**figura 29-2**). A medida que progresa la enfermedad, el aumento en la permeabilidad vascular y la absorción sistémica de la toxina y de los mediadores inflamatorios conducen a choque. Es probable que la toxina θ y la privación de oxígeno debida a las actividades metabólicas de *C. perfringens* contribuyan a esta situación. Se desconoce la base de los profundos efectos sistémicos, pero la absorción de toxinas parece probable, debido a que los casos fatales ocurren sin bacteriemia.
La baja oxidorreducción favorece la multiplicación y la producción de toxinas
Las toxinas conducen a choque

Intoxicación alimentaria por clostridios

Con frecuencia, las esporas de algunas cepas de *C. perfringens* son particularmente resistentes al calor y pueden tolerar temperaturas de 100 °C durante una hora o más. Por ende, las esporas que sobreviven la cocción inicial pueden convertirse a su forma vegetativa y multiplicarse cuando la comida no se refrigera o cuando se recalienta. Después de la ingestión se libera enterotoxina dentro del tubo digestivo superior, lo cual produce salida de líquido que afecta principalmente al íleon.
Las esporas sobreviven a la cocción
Las células vegetativas producen enterotoxinas

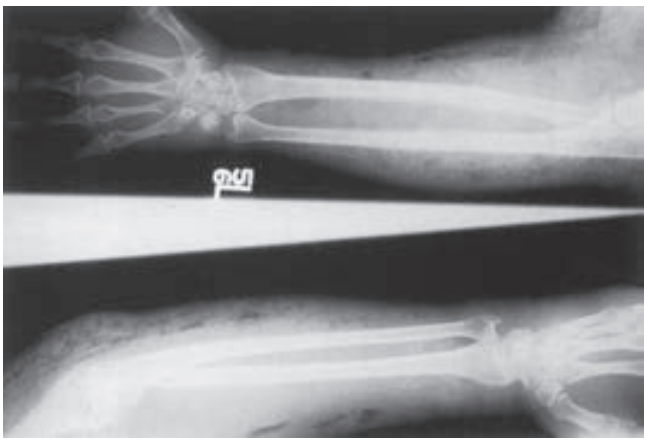
Clostridium perfringens: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Gangrena gaseosa

En general, la gangrena gaseosa comienza 1 a 4 días después de la lesión, pero puede iniciar en el curso de 10 horas. El primer síntoma más informado es dolor intenso en el sitio de la herida, acompañado de una sensación de pesadez o presión. Después la infección progresa rápidamente con edema, sensibilidad y palidez, seguidos de decoloración y formación de ampollas hemorrágicas. El gas se detecta como crepitación en los tejidos, pero éste es un signo posterior. Los síntomas sistémicos son aquellos asociados con choque, hemólisis intravascular, hipotensión e insuficiencia renal, que conducen a coma y muerte. Es frecuente que los pacientes estén notablemente conscientes hasta etapas terminales.
El dolor en la herida evoluciona a edema y choque

A



B

FIGURA 29-2. Gangrena gaseosa. A. Brazo de una mujer usuaria de drogas ilegales, con úlceras e inflamación cuyo origen se encontró en las huellas de inyecciones. **B.** Radiografías de la misma paciente que demuestran gas (espacios claros) en los tejidos. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Celulitis anaerobia

La celulitis anaerobia es una infección por clostridios en heridas y tejido subcutáneo circundante en la que existe una notable formación de gas (más que en la gangrena gaseosa) pero en la que el dolor, la inflamación y la toxicidad de la gangrena están ausentes. Este padecimiento es mucho menos grave que la gangrena gaseosa y puede controlarse con métodos menos rigurosos.
Es más probable la presencia de gas que en la gangrena gaseosa

Endometritis

Si *C. perfringens* tiene acceso a los productos necróticos de la concepción retenidos en el útero, puede multiplicarse e infectar el

endometrio. Como consecuencia puede presentarse necrosis del tejido uterino y bacteriemia con hemólisis intravascular masiva debido a toxina α. La infección uterina por clostridios es particularmente común después de un aborto ilegal incompleto realizado con instrumentos esterilizados en forma inadecuada.

El aborto con instrumentos no esterilizados es el principal factor de riesgo

Intoxicación alimentaria

Al periodo de incubación de 8 a 24 horas le siguen náusea, dolor abdominal y diarrea. No se presenta fiebre y el vómito es poco común. En general después de 24 horas ocurre recuperación espontánea.

Lo más común es diarrea sin fiebre ni vómito

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en última instancia en la observación clínica, y los estudios bacteriológicos son auxiliares. Por ejemplo, es común que se aísle *C. perfringens* de heridas contaminadas en pacientes que no tienen evidencia de enfermedad por clostridios. Asimismo, es posible encontrar el organismo en el cuello uterino de mujeres sanas después del parto o en aquellas que sólo presentan fiebre ligera. En ocasiones, incluso se ha aislado *C. perfringens* de cultivos sanguíneos de pacientes que no desarrollan una infección grave por *Clostridium*. En la intoxicación alimentaria por este organismo, el aislamiento de más de 10^5 *C. perfringens* por gramo de alimento ingerido, en ausencia de cualquier otra causa, es suficiente en general para confirmar una etiología de un brote característico de intoxicación alimentaria.

El aislamiento de *Clostridium* no es suficiente por sí solo

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la gangrena gaseosa y de la endometritis debe iniciarse de inmediato porque éstas son afecciones que casi siempre son mortales si no se tratan. La extirpación de todo el tejido muerto es de importancia primordial debido a que esto niega a la bacteria las condiciones anaerobias requeridas para proseguir con la multiplicación y producción de toxinas. A menudo esto implica la resección generalizada de grupos musculares, histerectomía e incluso amputación de miembros. La administración de dosis masivas de penicilina es un importante procedimiento auxiliar. Debido a que los anaerobios no pertenecientes a los clostridios y los miembros de las enterobacterias frecuentemente contaminan las heridas, a menudo se añaden cefalosporinas al régimen de antibióticos. Someter a los pacientes a un tratamiento con oxígeno en cámara hiperbárica, lo cual aumenta el nivel tisular de oxígeno disuelto, ha mostrado reducir la velocidad de propagación de la enfermedad, probablemente al inhibir el crecimiento bacteriano y la producción de toxinas y al neutralizar la actividad de la toxina θ.

El tratamiento quirúrgico es esencial para la gangrena gaseosa y la endometritis

Los antibióticos y el oxígeno hiperbárico son útiles

El método más eficaz de prevención de la gangrena gaseosa es el desbridamiento quirúrgico de las lesiones traumáticas lo más pronto que sea posible. A través de limpieza, remoción de tejido muerto y cuerpos extraños, y drenaje de hematomas se limita la multiplicación de las bacterias y la producción de toxinas. Está indicada la profilaxis con antimicrobianos, pero no puede reemplazar el desbridamiento quirúrgico, debido a que es posible que los antibióticos no puedan llegar al microorganismo en los tejidos sin vascularización.

El mejor tratamiento es el desbridamiento de tejido muerto

La prevención de la intoxicación alimentaria implica la buena higiene al preparar los alimentos y la refrigeración adecuada. Existe evidencia de que las cepas de *C. perfringens* productoras de enterotoxinas también pueden ser responsables de algunos casos de diarrea inducida por antimicrobianos en situaciones parecidas a las de *C. difficile*.

CLOSTRIDIUM BOTULINUM

Bacteriología

Clostridium botulinum es un bacilo grampositivo grande muy parecido al resto de los clostridios. Sus esporas resisten la ebullición durante largos periodos y se requiere de calor húmedo a 121 °C para destruirlas de manera certera. La germinación de las esporas y el crecimiento de *C. botulinum* pueden ocurrir en una variedad de alimentos alcalinos o neutros cuando las condiciones son suficientemente anaerobias.

La principal característica de importancia médica es que cuando *C. botulinum* crece en estas condiciones anaerobias, elabora una familia de neurotoxinas de extraordinaria toxicidad. La **toxina botulínica** es la toxina más potente conocida en la naturaleza, con una dosis letal estimada para los humanos de menos de 1 μg. La toxina botulínica es una enzima (metaloproteinasa) que actúa en las uniones neuromusculares (**figura 29-3**). Una vez enlazada, fragmenta las proteínas, lo cual bloquea efectivamente la liberación del neurotransmisor acetilcolina de las vesículas en la membrana presináptica de la sinapsis. Debido a que la acetilcolina es mediadora de la activación de las neuronas motoras, el bloqueo de su liberación causa parálisis flácida del sistema motor.

Las células que germinan de las esporas producen neurotoxina en los alimentos

El bloqueo de la liberación de acetilcolina sináptica causa parálisis

Clostridium botulinum se clasifica en múltiples tipos (A a G) con base en la especificidad antigénica de las neurotoxinas. Todas las toxinas son lábiles al calor y se destruyen con rapidez a 100 °C, pero son resistentes a las enzimas de la vía gastrointestinal. Si se ingiere la toxina sin calentar, se absorbe con facilidad y se distribuye por el torrente sanguíneo.

La toxina se destruye en ebullición

Botulismo

CÁPSULA CLÍNICA

El botulismo comienza con parálisis de los nervios craneales y avanza a parálisis motora simétrica descendente, que puede afectar a los músculos de la respiración. No ocurre fiebre ni

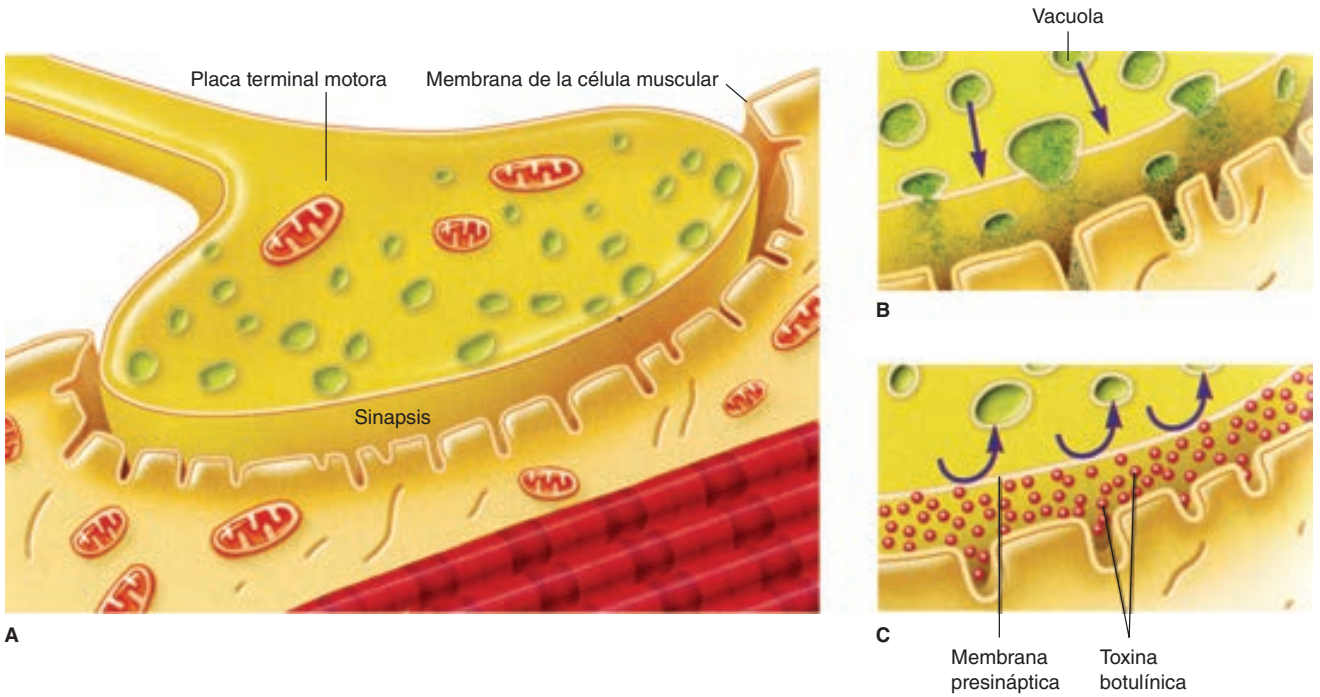


FIGURA 29-3. Neurotoxinas tetánica y botulínica de clostridios. A. Se muestran la placa terminal de la neurona motora, la sinapsis y la unión neuromuscular. En la toxina tetánica, las neuronas tienen una función inhibitoria; en el botulismo son neuronas motoras activas. **B.** Se muestran las vesículas que liberan neurotransmisores a través de la sinapsis con la membrana de la célula muscular. **C.** En presencia de toxina se bloquea la liberación de las vesículas de neurotransmisor dentro de la sinapsis. Con la toxina botulínica, el neurotransmisor es la acetilcolina y las neuronas motoras se bloquean, provocando parálisis flácida. Con la toxina tetánica se bloquea la liberación de neurotransmisores que activan las neuronas inhibitorias, lo cual produce contracciones espasmódicas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L. Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

otros signos de infección. El curso depende de la cantidad de toxina presente y de si se ingirió preformada en los alimentos o se produjo de manera endógena dentro del tubo digestivo o en una herida.

EPIDEMIOLOGÍA

Las esporas de *C. botulinum* se encuentran en los suelos y en los sedimentos de lagunas y lagos de muchas partes del mundo, incluyendo EUA. Si las esporas contaminan los alimentos, se pueden convertir al estado vegetativo, multiplicarse y producir toxina en ciertas condiciones de almacenamiento. Esto puede ocurrir sin cambio en el sabor, color u olor de la comida. Las condiciones alcalinas que proporcionan las verduras, como las habichuelas, al igual que los hongos y pescados, promueven específicamente el crecimiento de esta bacteria. Es más frecuente que el botulismo se presente después de la ingestión de productos en conserva preparados en casa que no se han calentado a la temperatura suficiente para eliminar las esporas de *C. botulinum*, aunque también han estado implicados los productos comerciales de pescado que no se han esterilizado en forma adecuada. Debido a que la toxina es lábil al calor, el alimento se ingiere crudo o con una cocción insuficiente. A menudo el botulismo ocurre en pequeños brotes familiares, en el caso de alimentos preparados en casa, o con menos frecuencia como casos aislados relacionados con productos comerciales. El botulismo en los lactantes y en heridas ocurre cuando la toxina se produce en forma endógena, comenzando con esporas ambientales que se han ingerido o que han contaminado una herida.

Las esporas están distribuidas ampliamente

Los alimentos alcalinos favorecen la producción de la toxina

Los alimentos en conserva calentados de modo inadecuado son la fuente más común

PATOGÉNESIS

El botulismo por alimentos es una intoxicación, no una infección. La toxina preformada ingerida se absorbe dentro del tracto intestinal y llega a su blanco en la unión neuromuscular por medio del torrente sanguíneo. Una vez que se ha fijado en ese sitio, inhibe la liberación de acetilcolina, lo cual causa parálisis debido a falta de transmisión neuromuscular. Las manifestaciones específicas de la enfermedad dependen de los nervios determinados a los que se enlaza la toxina circulante. Se cree que las arritmias cardiacas y la inestabilidad de la presión arterial se deben a los efectos de la toxina en el sistema nervioso autónomo. El daño a la sinapsis una vez que la toxina se ha fijado es permanente y la recuperación requiere del crecimiento de axones presinápticos y formación de nuevas sinapsis.

La toxina preformada se absorbe con facilidad

El bloqueo de la acetilcolina conduce a parálisis y efectos autónomos

Botulismo: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El botulismo asociado a alimentos comienza 12 a 36 horas después de ingerir la toxina. Los primeros signos son náusea, sequedad de boca y, en algunos casos, diarrea. Posteriormente ocurren los signos asociados con nervios craneales, incluyendo visión borrosa, dilatación pupilar y nistagmo. La parálisis simétrica comienza con los músculos oculares, laríngeos y respiratorios y se difunde al tórax y las extremidades. El síntoma más grave es la parálisis respiratoria completa. La mortalidad es de 10 a 20 por ciento.

La visión borrosa progresa hasta una parálisis simétrica

Botulismo infantil

En la actualidad, un síndrome asociado con *C. botulinum*, que ocurre en lactantes entre los 3 y 8 meses de edad es la forma de botulismo que se diagnostica con más frecuencia. En apariencia, el microorganismo se introduce durante el destete o por medio de complementos dietéticos, en especial la miel, que es virtualmente imposible de esterilizar. Las esporas ingeridas producen bacterias vegetativas, que se multiplican y producen pequeñas cantidades de toxina en el colon del lactante. El bebé muestra estreñimiento, tono muscular deficiente, letargo y problemas para alimentarse y puede tener parálisis oftálmica o de otros tipos, similares a las del botulismo alimentario. El botulismo infantil puede asemejarse al síndrome de muerte súbita del lactante. No se han establecido con claridad los beneficios de los fármacos antitoxina y de los antimicrobianos.

La miel sin esterilizar introduce esporas en el intestino

Se presentan letargo y problemas de alimentación además de los signos adultos

Botulismo en heridas

En muy raras ocasiones, las heridas infectadas con otros microorganismos pueden permitir el crecimiento de *C. botulinum*. Se ha informado de botulismo en heridas en individuos que utilizan cocaína por vía parenteral y botulismo de los senos maxilares en quienes utilizan esta sustancia por inhalación. Es posible que se desarrolle una enfermedad similar a la intoxicación alimentaria o puede comenzar con debilidad localizada en la extremidad lesionada. En ocasiones se informa de botulismo que no tiene una asociación con alimentos o heridas en individuos más allá de la lactancia. Es posible que algunos de estos casos sean producto de ingestión de esporas de *C. botulinum* con producción subsiguiente *in vivo* de la toxina de un modo similar al del botulismo infantil.

Las heridas contaminadas de los consumidores de drogas se asocian con producción de toxinas

DIAGNÓSTICO

Es posible demostrar la presencia de la toxina en la sangre, contenidos intestinales o residuos de alimentos, pero estas pruebas requieren la inoculación de ratones y sólo se llevan a cabo en laboratorios de referencia. También es posible aislar esta bacteria en las heces o en alimentos de los cuales se sospecha responsabilidad en la aparición de botulismo.

En algunos laboratorios es posible detectar la toxina

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La disponibilidad de medidas intensivas de sostén, en particular la ventilación mecánica, es el determinante de mayor importancia para el resultado clínico. Con el apoyo respiratorio apropiado, la tasa de mortalidad debería ser menor a 10%. Se considera que la administración de grandes dosis de antitoxina de *C. botulinum* equina es útil para neutralizar la toxina libre. Las frecuentes reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el origen equino de este preparado lo hacen inadecuado para uso en lactantes. Los fármacos antimicrobianos sólo se utilizan con pacientes que presentan botulismo en heridas.

La cocción apropiada en olla de presión o la esterilización en autoclave durante el proceso de enlatado y calentar los alimentos a 100 °C durante 10 minutos antes de comerlos destruyen la toxina. Los alimentos de latas dañadas o aquellos que presentan evidencia de presión interna positiva no deberían ni siquiera probarse debido a la extrema toxicidad de *C. botulinum*.

Las medidas de sostén y la antitoxina favorecen la supervivencia

Cocinar los alimentos inactiva la toxina

En un giro interesante, la toxina botulínica conocida como Botox se ha convertido en una sustancia terapéutica. Con autorización inicial como tratamiento para los padecimientos neuromusculares espasmódicos por medio de inyección directa en el músculo, esta toxina ha encontrado un uso mucho más amplio para aplicaciones cosméticas. Para aquellos que pueden darse ese lujo, es posible lograr un alivio temporal de las arrugas asociadas con el envejecimiento al recibir inyecciones aplicadas por dermatólogos o cirujanos plásticos.

El Botox elimina las arrugas

CLOSTRIDIUM TETANI

Bacteriología

Clostridium tetani es un bacilo grampositivo delgado, que forma esporas con facilidad en la naturaleza y en cultivos, produciendo una espora terminal redonda que da al organismo una apariencia de baqueta de tambor. *C. tetani* requiere condiciones anaerobias estrictas. Su identidad está sugerida por características bioquímicas y de cultivo, pero la identificación definitiva depende de la demostración de la exotoxina neurotóxica. Las esporas de *C. tetani* conservan su viabilidad en el suelo durante muchos años y resisten a la mayoría de los desinfectantes y a la ebullición durante varios minutos.

Son bacilos grampositivos con una espora que se asemeja a una baqueta

El producto más importante de esta bacteria es su exotoxina neurotóxica llamada **tetanoespasmina** o toxina tetánica, una metaloproteinasa que tiene características estructurales y farmacológicas parecidas a las de la toxina botulínica. La toxina tetánica degrada una proteína requerida para la liberación de neurotransmisor de la vesícula en el sitio apropiado en las membranas presinápticas (figura 29-3). La diferencia más importante con respecto a la toxina botulínica es que los neurotransmisores en este caso (glicina y ácido gamma aminobutírico) afectan a las neuronas inhibitorias. El resultado es una descarga descontrolada de las neuronas motoras activas, lo cual genera espasmos y parálisis espástica, que son el

contrario de la parálisis flácida del botulismo. La toxina es lábil al calor, antigénica, se neutraliza con facilidad por medio de antitoxina y la destruyen con rapidez las proteasas intestinales. El tratamiento con formaldehído da por resultado un producto no tóxico, o **toxoide**, que conserva la antigenicidad de la toxina y, por ende, estimula la producción de antitoxina.

La toxina bloquea la liberación de neurotransmisores inhibitorios
El tratamiento con formaldehído elimina la toxicidad, pero conserva la antigenicidad

Tétanos

CÁPSULA CLÍNICA

La característica más notable del tétanos es la presencia de espasmos musculares intensos (o trismo, cuando se afectan los músculos de la mandíbula). Esto ocurre a pesar de inflamación mínima o nula en el sitio principal de infección, que puede pasar inadvertida aunque el resultado sea fatal. La enfermedad es causada por la producción *in vivo* de una neurotoxina que actúa a nivel central, no local. La inmunización con toxina inactivada previene el tétanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las esporas de *C. tetani* existen en muchos suelos, en especial aquellos que han sido tratados con estiércol y a veces el microorganismo se encuentra en las vías intestinales inferiores de humanos y animales. Las esporas se introducen en las heridas contaminadas con tierra o cuerpos extraños. A menudo las heridas son pequeñas (p. ej., una herida punzante con una astilla). En muchos países en desarrollo, la mayoría de los casos de tétanos ocurren en lactantes poco después del parto, cuando el cordón umbilical se corta o venda sin tomar medidas de esterilización. De modo similar, el tétanos puede presentarse luego de un aborto practicado por una persona inexperta o como consecuencia de rituales de escarificación, circuncisión femenina e, incluso, por cirugías en las que se utilizan instrumentos o apósitos no estériles.

Las esporas del ambiente germinan en las heridas
Las técnicas no estériles pueden conducir a tétanos

PATOGÉNESIS

El factor predisponente común para el tétanos es un área con potencial muy bajo de oxidorreducción en la que las esporas tetánicas puedan germinar, como una herida producida por una astilla grande, que provoca un área de necrosis debida a introducción de tierra o necrosis posterior a una inyección de drogas ilícitas contaminadas. La infección con organismos facultativos o anaerobios de otro tipo puede contribuir al desarrollo de un nido anaeróbico adecuado para la germinación de las esporas. Los bacilos tetánicos se multiplican localmente y no dañan ni invaden los tejidos circundantes. La tetanoespasmina se elabora en el sitio de infección e ingresa en las terminales presinápticas de las neuronas motoras inferiores, llegando principalmente al sistema nervioso central (SNC) al aprovechar el sistema retrógrado de transporte axonal en los nervios. En la médula espinal actúa al nivel de las células del asta anterior, donde el bloqueo de la inhibición postsináptica de los reflejos motores espinales provoca contracciones espasmódicas tanto en los músculos protagonistas como en los antagonistas. Este proceso ocurre inicialmente en el área de la lesión causal, pero puede extenderse en forma ascendente y descendente por la médula espinal. Los estímulos menores, como un sonido o una corriente de aire, pueden producir espasmos generalizados.

Un traumatismo proporciona las condiciones para el crecimiento
La tetanoespasmina producida en el sitio asciende por los nervios hasta llegar al asta anterior
El bloqueo de la inhibición refleja produce contracciones espasmódicas

Tétanos: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El periodo de incubación del tétanos es de cuatro días a varias semanas. En general, el periodo de incubación más breve se asocia con heridas en áreas inervadas por los nervios motores craneales, probablemente debido a la ruta más corta de transmisión que recorren las toxinas hasta el SNC. En general, el periodo de incubación más corto se asocia con enfermedad más grave.

El diagnóstico es clínico; ni el cultivo ni la prueba de toxina resultan útiles. Aunque es posible que el tétanos se localice en los músculos inervados por nervios en la región de la infección, suele estar más generalizado. Con frecuencia los músculos maseteros son los primeros en verse afectados, lo cual produce la incapacidad para abrir la boca de manera apropiada (**trismo**); este efecto se conoce como **mandíbula trabada**. A medida que se afectan otros músculos, los espasmos intermitentes pueden generalizarse hasta incluir a los músculos de la respiración y deglución. En casos extremos se desarrollan contracciones masivas de los músculos de la espalda (opistótonos) (**figura 29-4**).

FIGURA 29-4. Tétanos. Postura opistotónica causada por compromiso de la musculatura espinal en un niño con tétanos generalizado. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

El periodo de incubación varía según la distancia al SNC
La contracción del músculo masetero produce trismo

Los pacientes que no reciben tratamiento para el tétanos recuperan la conciencia y están alerta de su situación, en la que pequeños estímulos pueden detonar contracciones masivas. En casos fatales, la muerte es resultado de agotamiento e insuficiencia respiratoria. Sin tratamiento, la tasa de mortalidad causada por la enfermedad generalizada varía de 15% a más del 60%, según la lesión, periodo de incubación y edad del paciente. La mortalidad es más elevada en neonatos y pacientes ancianos.
La insuficiencia respiratoria conduce a la muerte

TRATAMIENTO

El tratamiento específico del tétanos implica la neutralización de cualquier toxina con grandes dosis de inmunoglobulina tetánica humana (HTIG), que se deriva de la sangre de voluntarios hiperinmunizados con el toxoide. Lo más importante en el tratamiento son las medidas inespecíficas de sostén, incluyendo la disposición de un ambiente oscuro y silencioso, sedación y provisión de una vía aérea adecuada. Las benzodiacepinas también se emplean para antagonizar indirectamente los efectos de la toxina. El valor de los antimicrobianos no está claro. Debido a que la fijación de la toxina es irreversible, la recuperación requiere que se generen nuevas terminaciones axonales.
Se requiere tratamiento de sostén hasta que los axones se regeneran

PREVENCIÓN

La inmunización activa rutinaria con toxoide tetánico, en combinación con toxoide diftérico y vacuna de tos ferina (DTP), para la inmunización primaria en la infancia y DT en adultos, puede prevenir por completo el tétanos. Ha reducido la incidencia de tétanos en EUA a menos de 50 casos informados cada año. Se recomiendan cinco dosis de DT, que deben comenzarse a edades de 2, 4, 6 y 18 meses y de nuevo entre las edades de 4 y 6 años. Posteriormente, debería aplicarse un refuerzo con el toxoide para tétanos y difteria en la edad adulta cada 10 años. Por desgracia, la inmunización infantil rutinaria no es factible en términos económicos y de administración en muchos de los países menos desarrollados, donde hasta un millón de casos de tétanos ocurren en forma anual. En tales situaciones, los esfuerzos de inmunización se han enfocado en las mujeres embarazadas, debido a que la transferencia transplacentaria de anticuerpos al feto también previene el tétanos neonatal, el cual es sumamente fatal.
La inmunización con el toxoide durante la infancia previene la enfermedad
Se requieren refuerzos cada 10 años

Los sujetos no inmunizados con heridas que promueven el tétanos deberían recibir inmunización pasiva con una dosis profiláctica de HTIG en cuanto sea posible. Esta inmunización proporciona una protección inmediata. Aquellos que han recibido una serie primaria completa de inmunizaciones y refuerzos apropiados, reciben el toxoide para heridas propensas al tétanos si no han sido inmunizados en los últimos 10 años, en el caso de lesiones menores, o 5 años en heridas más contaminadas. Si la inmunización está incompleta o se ha descuidado una herida y ésta representa un riesgo grave de enfermedad, también es apropiado utilizar HTIG. La terapia con penicilina es un auxiliar profiláctico en heridas graves o descuidadas, pero de ninguna manera altera la necesidad de profilaxis específica.
La inmunización pasiva se utiliza cuando no se ha seguido un programa de vacunación

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Bacteriología

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo que forma esporas con facilidad. Como los otros clostridios descritos en este capítulo, *C. difficile* tiene una característica médica de la mayor importancia: su capacidad para producir toxinas. En esta especie, dos diferentes toxinas polipeptídicas grandes, A y B, que tienen estructura similar (homología de 45%), se liberan durante las últimas fases de crecimiento del organismo vegetativo, quizá al momento de la lisis celular. Ambas toxinas actúan sobre el citoplasma mediante la alteración de las proteínas de transducción de las señales, en particular aquellas que involucran el citoesqueleto de actina. La toxina A provoca redondeamiento de la célula e interrupción de las estrechas uniones intercelulares, seguida de alteración en la permeabilidad de la membrana y secreción de líquido. El efecto neto es el de una enterotoxina, aunque también están presentes inflamación y actividad citotóxica. La toxina B carece de las propiedades enterotóxicas de la toxina A, pero tiene una potencia citotóxica que, cuando menos, es 10 veces mayor. Las dos toxinas parecen actuar en forma sinérgica por un mecanismo que aún falta por establecerse.
Las toxinas A y B alteran la transducción de señal en el citoesqueleto
A es una enterotoxina
B es una citotoxina

Diarrea por *C. difficile*

CÁPSULA CLÍNICA

Clostridium difficile es la causa más común de diarrea que se desarrolla en asociación con el uso de antimicrobianos. La diarrea abarca desde unos cuantos días de pérdida de líquidos intestinales hasta una colitis seudomembranosa (CPM) que pone en peligro la vida. Este padecimiento se asocia con inflamación intensa y con la formación de una seudomembrana constituida por los desechos inflamatorios de la superficie mucosa.

EPIDEMIOLOGÍA

Clostridium difficile está presente en las heces de 2 a 5% de la población general, a veces a tasas mayores entre personas hospitalizadas y lactantes. Habían pasado más de dos décadas desde el surgimiento de los antibióticos antes de que se reconociera la importancia médica de *C. difficile* a través de su relación con la diarrea asociada con antibióticos (DAA). Aunque la infección es endógena en la mayoría de los casos, los brotes en hospitales han establecido claramente que

el ambiente también puede ser una fuente. Tan sólo en EUA, se informan más de 300 000 casos anuales.
La fuente es endógena o ambiental

C. difficile no es la única causa de DAA, pero es la causa más común identificable. En la diarrea simple posterior a la administración de antimicrobianos, este organismo es responsable de aproximadamente 30% de los casos. A medida que la enfermedad progresa hasta convertirse en colitis, la asociación es más intensa, elevándose a 90% si está presente CPM. La transferencia entre personas es poco común, excepto en el caso de infecciones por *C. difficile* adquiridas en el hospital, donde la contaminación ambiental o de las manos conduce a infectar a otro paciente.
Causa frecuente de DAA
Principal causa de CPM

PATOGÉNESIS

Cuando *C. difficile* se establece en el colon de individuos con flora intestinal normal, ocurren pocas o ningunas consecuencias directas, probablemente debido a que sus números son muy inferiores a los de otros miembros de la flora. La alteración de la flora del colon por el uso de antimicrobianos (en particular ampicilina, cefalosporinas y clindamicina) favorece en dos sentidos a esta bacteria. Primero, en su presencia pueden crecer cepas resistentes al antimicrobiano y asumir una posición mayor, si no es que dominante, dentro de la flora. Segundo, en un medio antimicrobiano, la facilidad con la que *C. difficile* forma esporas puede favorecer su supervivencia por encima de bacterias que no forman esporas. En cualquier caso, el nicho menor de la especie aumenta a un nivel en el que el efecto de sus toxinas sobre la mucosa del colon adquiere un nivel significativo.
El efecto del antimicrobiano sobre la flora aumenta por selección la cantidad de *C. difficile*
El mayor número hace que la toxina sea más eficaz

Aunque la mayoría de las cepas producen ambas toxinas, las propiedades enterotóxicas de la toxina A parecen dominar en los casos con diarrea líquida. En la CPM, la mucosa del colon se incrusta con placas inflamatorias, que pueden agruparse hasta formar una "seudomembrana" sobrepuesta que está formada de fibrina, leucocitos y células necróticas del colon (**figura 29-5**). Esta imagen encaja mejor con la acción de la toxina B citotóxica.
La enterotoxina A estimula la diarrea líquida

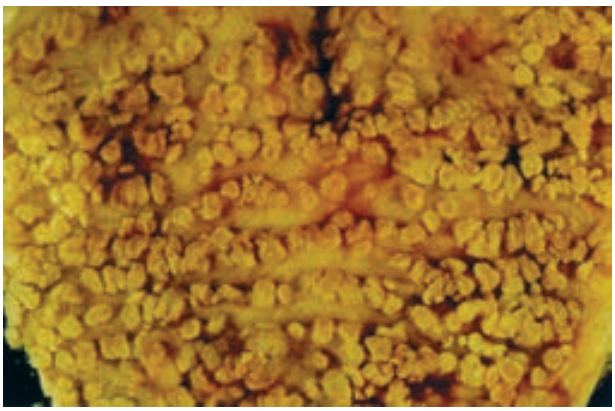
INMUNIDAD

El anticuerpo contra la toxina A se asocia con la resolución de la enfermedad en animales de experimentación. Esta característica, junto con la relación inversa entre gravedad de la enfermedad y anticuerpo contra la toxina A, sustentan la importancia de la inmunidad humoral en la diarrea por *C. difficile*. Los anticuerpos dirigidos contra la toxina B también parecen ofrecer protección, pero la relación es menos obvia que con la toxina A.
Los anticuerpos antitoxina tienen un efecto protector

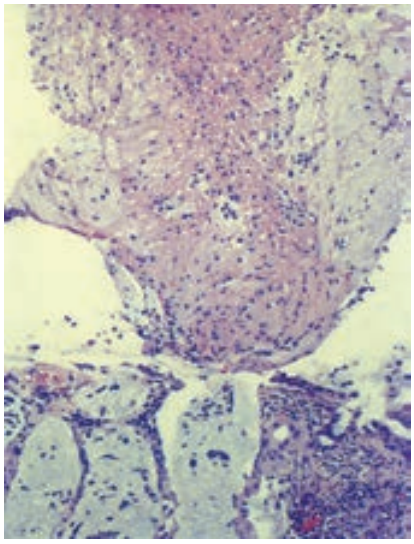
Diarrea por *C. difficile*: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La diarrea es un efecto secundario común del tratamiento con antimicrobianos. En la diarrea provocada por *C. difficile*, el inicio ocurre por lo general entre los 5 y 10 días después de iniciar el tratamiento con antibióticos, pero el rango abarca desde el primer día hasta semanas después de cesar el tratamiento. La diarrea puede ser leve y líquida o sanguinolenta y acompañarse de espasmos abdominales, leucocitosis y fiebre. En la CPM, la enfermedad progresa hasta una inflamación grave y ocasionalmente fatal del colon que puede demostrarse por medio de evaluación endoscópica.
La diarrea abarca desde un problema leve hasta CPM



A



B

FIGURA 29-5. Colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile*. **A.** Colon con placas diferenciadas de seudomembrana. **B.** La histopatología demuestra la seudomembrana por arriba de la mucosa. Es "seudo" porque está formada sólo de fibrina y células inflamatorias. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

DIAGNÓSTICO

Aunque se han desarrollado medios selectivos para aislar *C. difficile*, la detección directa de las toxinas en las heces ha reemplazado en gran medida al cultivo como método de diagnóstico. *C. difficile* es el único patógeno en el que la detección de su toxina se ha vuelto rutinaria. El análisis estándar de la toxina requiere demostración y neutralización

del efecto citopático en cultivo celular. Los inmunoensayos enzimáticos más novedosos, que demuestran toxina A, toxina B, o ambas, en las heces, son ligeramente menos sensibles, pero también son menos costosos y, en consecuencia, se utilizan de manera más amplia.

La detección de toxinas en heces es la principal herramienta diagnóstica

TRATAMIENTO

En general, la discontinuación del antimicrobiano implicado conduce a la resolución de los síntomas clínicos. Si los pacientes están gravemente enfermos o no responden al retiro del fármaco, deberían recibir metronidazol o vancomicina administrada por vía oral. La baja absorción de la vancomicina representa una ventaja en esta situación, pero ahora su uso está restringido debido a preocupaciones sobre su papel en la selección de enterococos y otros organismos resistentes. *C. difficile* es susceptible *in vitro* a las penicilinas y cefalosporinas, pero estos fármacos resultan ineficientes debido al acceso en el lumen intestinal y al peligro de destrucción por parte de las betalactamasas producidas por otras bacterias. Hasta en 20% de los pacientes llegan a ocurrir recaídas o reinfecciones que demandan la repetición del tratamiento. Se están desarrollando estrategias de inmunización que utilizan el toxoide de la toxina A.

El metronidazol o la vancomicina orales llegan a las bacterias dentro del intestino

BACTEROIDES FRAGILIS

Bacteriología

El grupo de *B. fragilis* incluye a los patógenos oportunistas más comunes del género *Bacteroides*. Estos bacilos delgados, gramnegativos, encapsulados y de aspecto pálido durante la tinción forman colonias en el curso de una noche en un medio de agar sangre. La implicación de fragilidad que se supone por su nombre es engañosa, ya que en realidad se encuentran entre los anaerobios más resistentes y de más fácil cultivo. La mayoría de las cepas producen superóxido dismutasa y tienen una relativa tolerancia al oxígeno atmosférico. *B. fragilis* tiene pelos superficiales y una cápsula compuesta de un polímero de dos polisacáridos. La endotoxina de LPS en la membrana externa de *B. fragilis* es menos tóxica que la de la mayoría de las demás bacterias gramnegativas, lo cual posiblemente se debe a modificación o ausencia de la porción lípida A.

Es una especie tolerante al oxígeno que produce superóxido dismutasa

Tiene una cápsula de polisacárido

Enfermedad por *B. fragilis*

CÁPSULA CLÍNICA

El dolor profundo y la sensibilidad en cualquier sitio por debajo del diafragma son típicos del inicio de infección por *B. fragilis*. Dependiendo del grado y extensión del absceso intraabdominal, también es posible encontrar fiebre y datos generalizados de abdomen agudo.

EPIDEMIOLOGÍA

Como en otros anaerobios gramnegativos, las infecciones por *B. fragilis* son endógenas y se originan a partir de la propia flora del paciente. Dada la cantidad y diversidad de anaerobios intestinales, la presencia frecuente de *B. fragilis* en infecciones clínicamente significativas resulta sorprendente. De manera típica se combina con otras bacterias anaerobias y facultativas. No se conoce transmisión entre personas y parece poco probable.

La infección endógena combina otras bacterias intestinales

PATOGÉNESIS

Es probable que la relativa tolerancia al oxígeno de *B. fragilis* tenga un papel en su virulencia al ayudar a su supervivencia en tejidos oxigenados en el periodo entre su desplazamiento desde la flora intestinal y el establecimiento de un microambiente local reducido. Sus pelos tienen propiedades adhesivas y la cápsula de polisacárido confiere resistencia a la fagocitosis e inhibe la migración de los macrófagos. La característica patógena más distintiva del organismo es su capacidad para causar la formación de abscesos.

En experimentos, esta cápsula estimula la formación de abscesos, incluso en ausencia de bacterias vivas. Esta particularidad no se encuentra en los polisacáridos capsulares de organismos como *Streptococcus pneumoniae*. No se conoce el aspecto activo, pero podría relacionarse con la capacidad del polisacárido para impulsar las respuestas de los linfocitos T que conducen a formación de abscesos. *B. fragilis* y otras especies de *Bacteroides* producen varias enzimas extracelulares (colagenasa, fibrinolisina, heparinasa, hialuronidasa) que también representan una posible contribución a la formación del absceso.

Los pelos y la tolerancia al oxígeno son útiles en las etapas iniciales

La cápsula resiste la fagocitosis y estimula la producción de abscesos

Algunas cepas de *B. fragilis* producen una enterotoxina que causa enteritis en animales y en algunos estudios se le ha asociado con diarrea líquida, autolimitada, en niños. Debido a que estas cepas productoras de enterotoxinas se encuentran en hasta 10% de los individuos sanos, su importancia patogénica sigue todavía sin establecerse.

Es posible que tenga una enterotoxina diarreica

INMUNIDAD

Aunque se ha demostrado que el anticuerpo contra el polisacárido capsular facilita la destrucción del microorganismo por medio de la vía clásica del complemento, no existe evidencia de que ello confiera inmunidad contra la reinfección. En contraste, existe cierta evidencia de que la inmunidad mediada por células puede dar protección.

Es posible que la inmunidad mediada por células brinde protección

B. fragilis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Para iniciar la infección, se requiere que algún suceso desplace a *B. fragilis* junto con otros miembros de la flora intestinal; no existe evidencia de que el microorganismo tenga capacidad invasiva propia. Dicha abertura en la mucosa puede ser el resultado de un traumatismo o de otros padecimientos, como diverticulitis.

Los efectos locales del absceso en desarrollo incluyen dolor y sensibilidad abdominal, que con frecuencia se acompaña de fiebre ligera. El curso subsiguiente depende de si el absceso permanece localizado o se rompe y difunde a otros sitios, como la cavidad peritoneal. Esto puede causar varios otros abscesos o peritonitis. El curso de la enfermedad depende en gran medida de las otras bacterias en el absceso, en particular los miembros de las enterobacterias. La propagación al torrente sanguíneo es más común con *B. fragilis* que con cualquier otro anaerobio.

El dolor abdominal y la fiebre pueden evolucionar a peritonitis
Los abscesos combinan anaerobios y enterobacterias

TRATAMIENTO

El drenaje de los abscesos y desbridamiento del tejido necrótico son las piedras angulares del tratamiento de las infecciones por *B. fragilis*, al igual que con las infecciones anaerobias en general. El tratamiento antimicrobiano acompañante se complica por el hecho de que los aislados abdominales de *B. fragilis* casi siempre producen betalactamasas, que no sólo inactivan a la penicilina, sino también a otros betalactámicos, incluyendo a muchas cefalosporinas. También es común la resistencia a la tetraciclina, pero la mayoría de las cepas son susceptibles a la clindamicina y al metronidazol. Entre los betalactámicos, aztreonam, imipenem y ceftriaxona se han empleado de manera eficaz, al igual que combinaciones de un inhibidor de betalactamasa (clavulanato, sulbactam) y un betalactámico (ampicilina, ticarcilina).

Se requieren cefalosporinas resistentes a la betalactamasa

ESTUDIO DE CASO

FRACTURA EXPUESTA Y UNA SENSACIÓN DE MAL AUGURIO

Un hombre de 24 años, víctima de un accidente automovilístico, fue llevado al hospital con una fractura expuesta en el área distal de tibia y peroné en la pierna izquierda. En las seis horas posteriores al accidente, el paciente fue sometido a cirugía donde se desbridó la herida, se inmovilizó la pierna y se inició tratamiento (cefalotina sódica por vía IV, 1 g/4 horas). El paciente no presentó fiebre. El hematócrito fue de 41%, el conteo de glóbulos blancos fue de 10 900/mm^3 y la presión arterial y el pulso estaban dentro de límites normales. Tuvo una buena evolución hasta el cuarto día posterior a la operación, cuando se detectó fiebre de 38.3 °C oralmente, taquicardia de 120 lpm, dolor en la pierna izquierda y sensación de desgracia inminente.

Se abrió la férula y se encontró que la pierna izquierda completa estaba inflamada y de color café rojizo, y que exudaba una secreción serosanguinolenta de olor fétido. Se palparon crepitaciones sobre las áreas tibial anterior y en ambos gemelos. Su presión arterial era inestable y luego cayó a 70/20 mmHg. La tinción de Gram de un aspirado de los gemelos demostró bacilos gramnegativos y grampositivos, pero no se observaron esporas. En ese momento, el nivel de hematócrito descendió a 35% y el conteo de glóbulos blancos era de 12 000 mm^3, con 85% de leucocitos polimorfonucleares.

Se comenzó tratamiento con penicilina G acuosa IV, 5 millones de unidades cada 6 horas. Este hombre fue llevado a cirugía, donde se realizó amputación por arriba de la rodilla. Mientras el paciente estaba recibiendo cefalotina, los cultivos del músculo necrótico desarrollaron *Escherichia coli* y *Clostridium perfringens*. Tres horas después de la operación el paciente tenía una sensación de bienestar y luego tuvo una recuperación completa.

PREGUNTAS

- Las crepitaciones en la herida se deben con mayor probabilidad a:

A. Producción de CO_2 por *Clostridium perfringens*
B. Derrame intestinal a los tejidos
C. Cuerpos extraños provenientes del accidente
D. Introducción de aire durante la cirugía
E. Hematoma local

- Es más probable que los clostridios en la herida proviniesen de:

A. Flora intestinal
B. Flora cutánea
C. Suelo
D. Picadura de insecto
E. Agua

- ¿Cuál de los siguientes elementos causa daño al tejido?:

A. Toxina causante de ribosilación del ADP
B. Toxina α lecitinasa
C. Toxina θ formadora de poros
D. Enterotoxina
E. Esporas

- El tratamiento más importante para este padecimiento es:

A. Antimicrobianos
B. Antitoxina
C. Oxígeno hiperbárico
D. Cirugía
E. Reposo en cama

RESPUESTAS

1(A), **2**(C), **3**(B), **4**(D)

CAPÍTULO 30

Neisseria

Rocky Kilmarry te hará más o menos el mismo bien que un caso de gonorrea.

—Adam Diment: *Dolly Dolly Spy*

Neisseria son diplococos gramnegativos. El género contiene dos especies patogénicas y muchas comensales, la mayoría de las cuales son habitantes inocuos de los tractos respiratorio y alimentario superiores. Las especies patogénicas son *Neisseria meningitidis*, una causa importante de meningitis y bacteriemia, y *Neisseria gonorrhoeae*, la causa de la gonorrea (vulgarmente, la gota militar).

NEISSERIA: CARACTERÍSTICAS GENERALES

Neisseria son cocos gramnegativos que en forma típica aparecen en pares con los lados opuestos achatados, lo que les da una apariencia de "granos de café" (**figura 30-1**). No tienen movilidad, no forman esporas y no son acidorresistentes. Sus paredes celulares son clásicas de las bacterias gramnegativas, con una capa de peptidoglucano y una membrana externa que contiene glucolípido endotóxico combinado con proteínas. Los elementos estructurales de *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* son los mismos, excepto que el meningococo contiene una cápsula polisacárida externa a la pared celular.

::: envoltura gramnegativa, pág. 272

Los diplococos gramnegativos tienen forma de granos de café

Los gonococos y los meningococos requieren de una atmósfera aerobia y de un medio enriquecido para un crecimiento óptimo. Los gonococos crecen de forma más lenta y son más difíciles de cultivar que los meningococos, que pueden crecer en agar sangre normal. Todas las especies de *Neisseria* son oxidasa-positivas. Las especies se definen por medio de sus características de crecimiento y por sus patrones de fermentación de carbohidratos. También hay reactivos disponibles para distinguir entre *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* y las demás *Neisseria* a través de métodos inmunológicos tales como aglutinación en portaobjetos e inmunofluorescencia.

Los gonococos son más difíciles de cultivar que los meningococos

Todas las *Neisseria* son oxidasa-positivas

Ambas especies patogénicas poseen pelos y proteínas de membrana externa (PME), que varían en su función y composición antigénica. Durante el estudio de las proteínas meningocócicas y gonocócicas, los investigadores asignaron nombres a estas proteínas, algunas de las cuales, después de estudios adicionales, parecen corresponder a moléculas con funciones similares en la patogénesis. El **cuadro 30-1** hace un intento por destacar las semejanzas y diferencias. Debe comprenderse que asignar un mismo nombre (p. ej., PorA) a una proteína que se encuentra en ambas especies no significa que sean idénticas. Lo que sí sugiere es que exhiben semejanzas en cuanto a estructura y función. Esto es similar a la situación de las exotoxinas pirogénicas de *Staphylococcus aureus* y de los estreptococos del grupo A.

Hay presencia de pelos y PME similares en ambas especies

La membrana externa de *Neisseria* patogénica contiene una variante de lipopolisacárido (LPS) en el que las cadenas laterales son más cortas y carecen de las unidades repetidas de polisacáridos

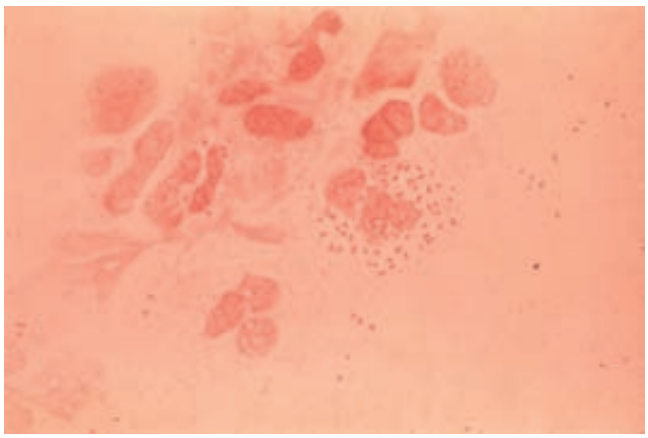


FIGURA 30-1. ***Neisseria gonorrhoeae.*** Tinción de Gram de exudado uretral. Observe los muchos pares de diplococos gramnegativos en forma de granos de café coleccionados en los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y libres en el material purulento. La morfología de *N. meningitidis* y de otras *Neisseria* es idéntica. (Reimpresa con autorización de la Schering Corporation, Kenilworth, NJ, tenedor de los derechos de autor. Todos los derechos reservados.)

CUADRO 30-1 Características bacteriológicas y patogénicas de *Neisseria*

	ESTRUCTURA ANTIGÉNICA								
	DESARROLLO				PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA EXTERNA				
ORGANISMO	AGAR SANGRE	AGAR ML[a]	CÁPSULA	PELOS	ASOCIADAS CON ADHERENCIA	PORINAS	ASOCIADAS CON BLOQUEO AB[b]	TRANSMISIÓN	ENFERMEDAD
N. meningitides	+	+	Polisacárido (12 serogrupos)[c]	Clase I,[d] II Antigénicamente diversos	Clase 5 (4 variantes)	PorA, PorB[e]	Clase 4	Inhalación de gotas respiratorias	Meningitis, choque séptico
N. gonorrhoeae	–	+	Ausente[f]	Antigénicamente diversos[d]	Proteína II u Opa (12 variantes)	PorA, PorB	Proteína III	Contacto sexual de superficies mucosas	Uretritis, cervicitis, EIP
Otras especies de *Neisseria*	+	–	Ausente	Presentes	Desconocida	Desconocida	Ausente	Flora respiratoria normal	Ninguna

EIP, enfermedad inflamatoria pélvica.
[a] Agar Martin-Lewis o algún otro medio selectivo similar.
[b] Fija IgG de forma que interfiere con la actividad bactericida de los anticuerpos dirigidos en contra de otros antígenos.
[c] A, B, C, H, I, K, L, X, Y, Z, 29E, W-135.
[d] Los gonococos y meningococos clase I son similares entre sí y a miembros de una clase de pelos bacterianos con residuos aminoterminales de *N*-metilfenilalanina (*Bacteroides, Moraxella, Pseudomonas aeruginosa*).
[e] Dos clases antigénicas.
[f] La sialilación de lipopolisacáridos tiene algunos de los efectos de una cápsula (vea el texto).

que se encuentran en los LPS de la mayoría de las bacterias gramnegativas restantes. Este LPS de cadena corta de *Neisseria* se denomina lipooligosacárido (LOS). El lípido A y el oligosacárido nuclear son estructural y funcionalmente parecidos a otros LPS gramnegativos. Los pelos, PME y LOS son antigénicos y se han utilizado en esquemas de tipificación.

El LOS de la membrana externa tiene cadenas laterales cortas

NEISSERIA MENINGITIDIS

Bacteriología

Los meningococos producen colonias lisas de tamaño mediano en placas de agar sangre después de incubarse durante la noche. El dióxido de carbono potencia su desarrollo, pero no se requiere. Se han definido 12 serogrupos con base en la especificidad antigénica de su cápsula polisacárida. Los serogrupos productores de enfermedad de mayor importancia son A, B, C, W-135 y Y. Además de los polisacáridos grupales, las cepas individuales de *N. meningitidis* pueden contener dos clases de pelos y múltiples clases de PME, incluyendo porinas y proteínas de adherencia, algunas de las cuales tienen semejanzas estructurales y funcionales a aquellas que se encuentran en los gonococos. Se desconoce la función de otras PME.

Los serogrupos se basan en la cápsula de polisacárido
Algunas PME se asemejan a las de los gonococos

Enfermedad meningocócica

CÁPSULA CLÍNICA

Por lo general, los meningococos son miembros quiescentes de la flora nasofaríngea, pero pueden producir infecciones fulminantes del torrente sanguíneo, del sistema nervioso central (SNC) o de ambos. Hay pocas advertencias; rara vez se reconocen las infecciones localizadas que preceden a la propagación sistémica. La enfermedad principal es meningitis purulenta aguda con fiebre, cefaleas, convulsiones y signos mentales secundarios a inflamación y aumento de la presión intracraneal. Incluso en los casos en que el SNC no se ve comprometido, las infecciones por *N. meningitidis* tienen una marcada tendencia a acompañarse de erupciones cutáneas, púrpura, trombocitopenia y otras manifestaciones asociadas con endotoxemia. Esta bacteria ocasiona una de las pocas infecciones en las que los pacientes pueden pasar de un estado de salud normal a la muerte en menos de un día. También puede extenderse rápidamente dentro de la familia, la escuela e, incluso, puede haber brotes a nivel nacional.

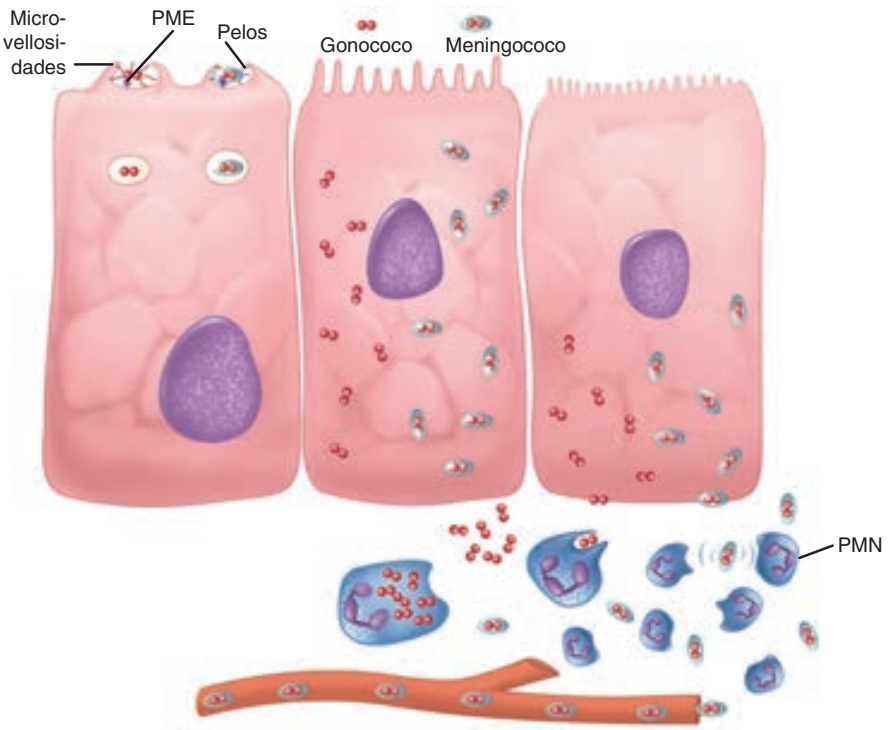


FIGURA 30-2. Gonococo y meningococo, vista celular. *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis* difieren en que *N. meningitidis* cuenta con una cápsula. (*Izquierda*) Ambas se adhieren a microvellosidades celulares por medio de las proteínas de la membrana externa (PME) y los pelos. Se envuelven en vacuolas por medio de la endocitosis. (*Centro*) Ambas se multiplican libremente en el citoplasma. (*Derecha*) Ambas escapan a la submucosa, pero el gonococo se fagocita de manera activa y permanece localizado. La cápsula meningocócica le permite escapar a la fagocitosis e ingresar al torrente sanguíneo. PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

EPIDEMIOLOGÍA

La combinación entre una enfermedad de progreso veloz y el contagio evidente de persona a persona ha hecho que, durante largo tiempo, la enfermedad meningocócica sea una de las infecciones más temidas. De hecho, los meningococos se pueden encontrar en la flora nasofaríngea de cerca de 10% de los individuos sanos. La transmisión se presenta a través de la inhalación de gotas respiratorias atomizadas. El contacto cercano y prolongado, como el que se da entre familiares y poblaciones cerradas, promueve la transmisión. La tasa aproximada de ataque entre miembros de familia que residen con un caso índice es 1 000 veces mayor que en la población general; este hecho evidencia la naturaleza contagiosa de la infección meningocócica. Otros factores que fomentan la transmisión son el contacto con una cepa virulenta y la susceptibilidad del hospedador (carencia del anticuerpo protector). Los entornos típicos para los brotes de mayor tamaño son escuelas, dormitorios universitarios y campos de reclutas militares. En estas circunstancias de cercanía, *N. meningitidis* se propaga con facilidad entre los individuos recién expuestos, pero la enfermedad se desarrolla únicamente en aquellos que carecen del anticuerpo específico del grupo.

La tasa de portación nasofaríngea es de 10%
La transmisión es por gotas respiratorias

La incidencia de infecciones meningocócicas invasivas varía en gran manera según de la edad, localización geográfica y serogrupo. En EUA, las tasas de ataque varían entre 0.5 y 1.5 casos por cada 100 000 habitantes, pero en algunos países se han mantenido tasas de hasta 25 por cada 100 000 habitantes durante algún tiempo. La enfermedad ataca sobre todo a lactantes, con un segundo pico a los 18 años de edad. La mayoría de los casos son esporádicos o en pequeños brotes en poblaciones familiares o cerradas (escuelas, guarderías). B, C, Y y W-135 son los serogrupos más comunes en los países desarrollados. Las cepas del serogrupo A tienden a emerger cada 10 a 15 años en epidemias de gran tamaño, con tasas de ataque de hasta 500 personas por cada 100 000 habitantes. Desde la segunda mitad del siglo XX, estas epidemias del serogrupo A se han limitado principalmente a países tropicales.

B, C y Y son los serogrupos más comunes
Las cepas del grupo A pueden causar epidemias generalizadas

PATOGÉNESIS

El meningococo es un parásito exclusivamente humano; puede existir ya sea como miembro en apariencia inocuo de la flora normal o bien producir una enfermedad aguda. En la mayoría de los individuos, el estado de portación se asocia con la adquisición de anticuerpos protectores, pero para algunas personas, la diseminación a partir de la nasofaringe que produce bacteriemia, endotoxemia y meningitis sucede con demasiada velocidad para desarrollar la inmunidad. Los meningococos utilizan los pelos para la adhesión inicial a una proteína (CD46) en la superficie del epitelio nasofaríngeo no ciliado. Éste es el preludio de la invasión. Durante el proceso de la invasión, las microvellosidades de estas células entran en contacto cercano con las bacterias, que ingresan al interior de las células en vesículas rodeadas por membranas. Una vez adentro, los meningococos pasan rápidamente a través del citoplasma, salen a la submucosa y, a la larga, al torrente sanguíneo (**figura 30-2**). Durante este proceso, dañan a las células ciliadas, quizá a través de la liberación directa de endotoxinas.

Los meningococos varían de un estado de portación a la bacteriemia
Los pelos se adhieren a las microvellosidades como preludio de la invasión

Una vez que los meningococos obtienen acceso a la submucosa, su capacidad para producir enfermedad se ve potenciada por varios

factores que les permiten capturar nutrientes esenciales y evadir la respuesta inmunitaria del hospedador. Un nutriente crítico, el hierro, es aprovisionado por las proteínas de *N. meningitidis*, que son capaces de adquirirlo a partir de la proteína humana de transporte de hierro, la transferrina. Como en el caso de otras bacterias encapsuladas, la cápsula de polisacáridos permite que los meningococos resistan la actividad bactericida mediada por el complemento y la fagocitosis subsiguiente por parte de los neutrófilos. El LPS/LOS meningocócico (y gonocócico) también tiene características que facilitan la evasión de las respuestas inmunitarias del hospedador. Su estructura química imita a los esfingolípidos que se encuentran en el cerebro de manera suficiente como para que el sistema inmunológico los reconozca como propios. Además, los meningococos son capaces de incorporar ácido siálico de los sustratos del hospedador como sustituciones terminales para sus cadenas laterales de LOS. Este LOS sialilado puede regular de manera descendente al depósito de complemento al fijar el factor H del suero en una forma ya descrita en el capítulo 22 para las moléculas de la superficie bacteriana. Al igual que la cápsula de los estreptococos del grupo B (capítulo 25), las cápsulas de los meningococos del grupo B y del grupo C son polímeros de ácido siálico. ::: cápsulas y factor H, pág. 303

Las proteínas secuestran el hierro de la transferrina

Las cápsulas de polisacárido son antifagocíticas

LOS + ácido siálico interfiere con el depósito del complemento

Las manifestaciones más serias de la enfermedad meningocócica se relacionan con su propagación al torrente sanguíneo y con las estructuras que le dan su nombre, las meninges. Aún no queda claro el mecanismo exacto de invasión del SNC, pero es probable que se relacione con el nivel de bacteriemia. Sucede en el plexo coroideo con su tasa excepcionalmente elevada de flujo sanguíneo. Después de la invasión del SNC, se genera una intensa respuesta inflamatoria del espacio subaracnoideo, inducida por la liberación de fragmentos peptidoglucanos de la pared celular, LPS y, posiblemente, otros factores de virulencia que ocasionan la liberación de citocinas inflamatorias. Una característica prominente de la enfermedad meningocócica, con o sin compromiso del SNC, es la potente y diseminada actividad endotóxica (vea Manifestaciones). Al desarrollarse por medio de cultivos, *N. meningitidis* fácilmente libera las flictenas que contienen endotoxinas de su membrana externa a partir de la superficie celular, como se muestra en la **figura 30-3**. No se sabe si esto sucede *in vivo*, pero el modelo del meningococo como hiperproductor de endotoxinas LPS ciertamente se ajusta a sus terriblemente graves manifestaciones patológicas. ::: endotoxinas LPS, pág. 272

La propagación a la sangre y al SNC produce endotoxemia sistémica

LPS y peptidoglucano pueden desencadenar la liberación de citocinas

La eliminación de las flictenas de la membrana externa provoca la hiperproducción de LPS

INMUNIDAD

La inmunidad a las infecciones meningocócicas se relaciona con el anticuerpo antipolisacárido específico del grupo, que es bactericida y facilita la fagocitosis. La actividad bacteriana se debe a la lisis celular mediada por el complemento a través de la vía clásica del mismo. Los individuos con deficiencias en los componentes terminales del complemento tienen un mayor riesgo de enfermedad meningocócica pero no para otros patógenos de cápsula polisacárida, como *Haemophilus influenzae* tipo b. ::: vía clásica del complemento, pág. 22

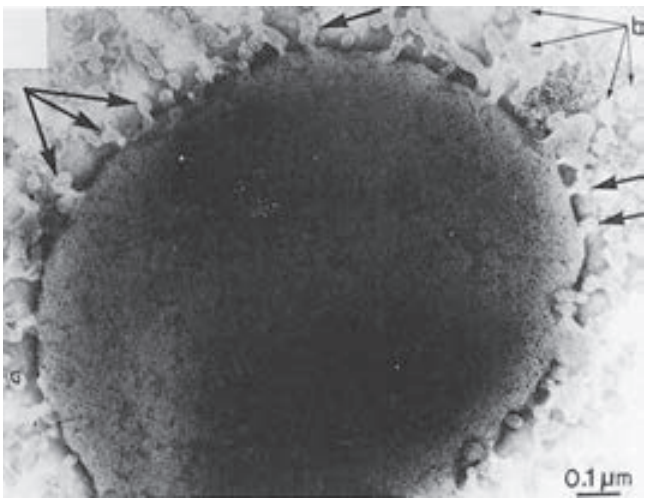


FIGURA 30-3. ***Neisseria meningitidis.*** Se muestra la pared celular liberando múltiples "flictenas" (flechas) que contienen endotoxina lipopolisacárida. Observe la típica estructura trilamelar de la pared celular gramnegativa tanto en la pared como en las flictenas. (Reimpresa con autorización de Devoe IW, Gilcrist JE. J Exp Med 1973; 138: 1160.)

El anticuerpo anticapsular grupo-específico es protector

Las deficiencias en componentes del complemento aumentan el riesgo

La incidencia pico de infección grave sucede entre los seis meses y los dos años de edad. Esto corresponde con el nadir en la prevalencia del anticuerpo en la población general, que es el momento entre la pérdida del anticuerpo transplacentario y la aparición de anticuerpos de adquisición natural (**figura 30-4**). Al alcanzar la adultez, normalmente se encuentran presentes anticuerpos séricos a uno o más serogrupos de meningococos, pero permanece una deficiencia inmunitaria a otros serogrupos. Las infecciones aparecen cuando se mezclan poblaciones portadoras de cepas virulentas (universidad, campamentos de verano, barracas militares) y los individuos susceptibles adquieren una nueva cepa del serogrupo para el que carecen del anticuerpo grupo-específico.

La edad más común de infección es entre los 6 y 24 meses de edad

La ausencia de anticuerpos se correlaciona con la susceptibilidad

El anticuerpo protector se estimula a través de la infección y del estado de portación, que produce inmunidad dentro de unas cuantas semanas. La inmunización natural que se muestra en la figura 30-4 puede no requerir de la colonización con cada serogrupo o, incluso, con *N. meningitidis*, ya que es posible que el anticuerpo se produzca en respuesta a polisacáridos de reacción cruzada que poseen otras *Neisseria* o, incluso, otros géneros. Por ejemplo, las cepas de *Escherichia coli* de un serotipo particular (K1) tienen una cápsula de polisacárido idéntica a la de los meningococos del grupo B. Estas *E. coli* también tienen un mayor potencial de producir meningitis en neonatos.

La infección, el estado de portación u otros polisacáridos pueden estimular al anticuerpo

Los polisacáridos capsulares purificados son inmunogénicos y generan respuestas inmunitarias independientes de linfocitos T en las que IgG_2 es el anticuerpo predominante. Como en el caso de

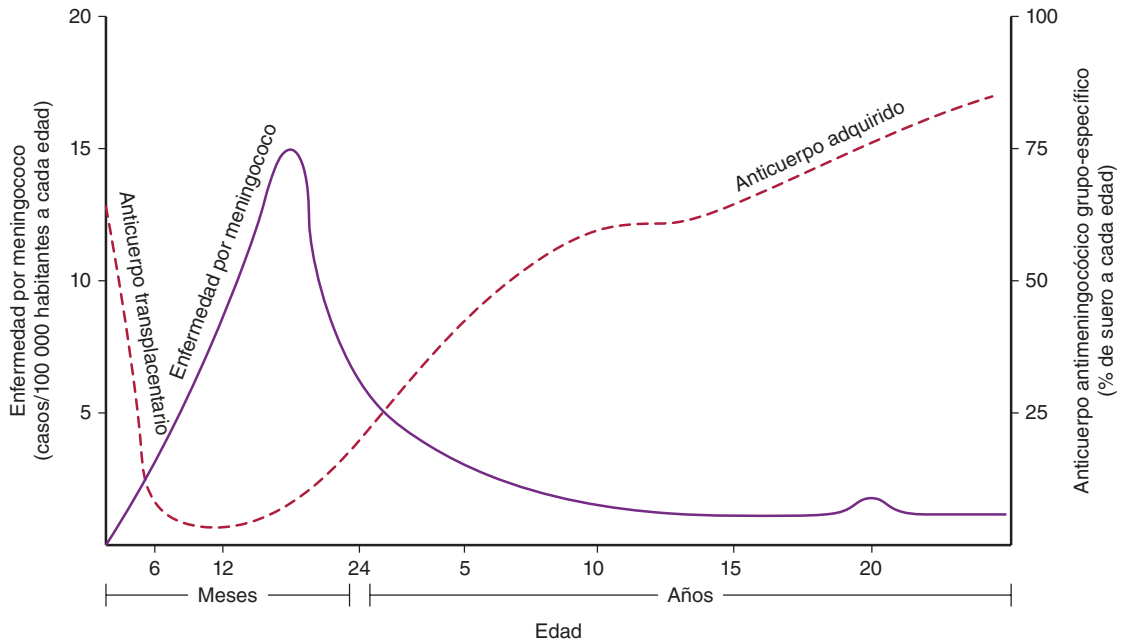


FIGURA 30-4. Inmunidad al meningococo. Se muestra la relación inversa entre el anticuerpo meningocócico antibactericida y la enfermedad por meningococo. La "punta" que aparece en la curva de la enfermedad alrededor de los 20 años de edad se atribuye, en parte, a brotes militares y de otro tipo en poblaciones cerradas. (Adaptada con autorización de Goldschneider I, Gotschlin EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus I-V. J Exp Med 1969;129:1307-1395.)

otros inmunógenos polisacáridos, estas respuestas no son poderosas, en particular durante la infancia, cuando hay una deficiencia relativa de IgG_2. El polisacárido del grupo B difiere de aquel de otros grupos al no lograr estimular anticuerpos bactericidas en lo absoluto. Se cree que esto se debe a la semejanza de su polímero de ácido siálico con los antígenos cerebrales humanos. Es decir, al igual que los LOS sialilados, es posible que el sistema inmunológico los reconozca como propios. Las proteínas expuestas de la membrana externa están bajo estudio en cuanto a su papel potencial en la inmunidad. ::: respuestas independientes de linfocitos T, pág. 31
Están implicados mecanismos independientes de los linfocitos T
El polisacárido del grupo B no es inmunogénico

Enfermedad meningocócica: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La forma más común de enfermedad meningocócica es la meningitis purulenta aguda, que tiene características clínicas y de laboratorio similares a las de las meningitis por otras causas (vea el capítulo 65). Un rasgo prominente de la meningitis meningocócica es la aparición de petequias cutáneas dispersas que pueden convertirse en equimosis o en erupción petequial difusa (**figura 30-5**). Estas manifestaciones cutáneas son signos del síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID), que forma parte del choque endotóxico provocado por la bacteriemia meningocócica (meningococemia). En ocasiones, la meningococemia se presenta sin meningitis y puede progresar a CID y choque fulminantes con destrucción hemorrágica bilateral de las glándulas suprarrenales (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). No obstante, la enfermedad no siempre es fulminante y algunos pacientes únicamente exhiben febrícula, artritis y lesiones cutáneas que se desarrollan con lentitud a lo largo de un periodo de días a semanas. Los meningococos son causa inusual de otras infecciones tales como neumonía, pero es notable que las infecciones localizadas casi nunca se reconocen antes de la enfermedad sistémica.
La meningitis es la infección más común
La meningococemia y la erupción pueden progresar a CID
Las características sistémicas se asemejan al choque endotóxico

FIGURA 30-5. Meningococemia. Se muestran petequias fusionadas pequeñas y grandes en la piel de un paciente que tiene meningococos circulando en su sangre. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

DIAGNÓSTICO

Los frotis Gram directos de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis normalmente demuestran los diplococos gramnegativos en forma de granos de café (figura 30-1). El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante cultivo de LCR, sangre o lesiones cutáneas. Aunque supuestamente *N. meningitidis* es algo frágil, no requiere de manejo especial para aislarlo a partir de sitios presumiblemente estériles como sangre y LCR. El desarrollo es adecuado en agar sangre o agar chocolate después de 18 horas de incubación. La diferenciación entre especies se basa en los patrones de fermentación de carbohidratos o pruebas inmunológicas. La determinación del serogrupo se puede llevar a cabo mediante métodos de aglutinación en portaobjetos pero carece de importancia clínica inmediata.

Los frotis Gram directos del LCR son diagnósticos
El cultivo sólo requiere de agar sangre

TRATAMIENTO

Desde hace tiempo, la penicilina ha sido el tratamiento de elección para las infecciones meningocócicas debido a su elevada actividad en contra de los meningococos y su buena penetración en el LCR. Aunque se ha informado de resistencia mediada tanto por betalactamasa como por la alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), sigue siendo en extremo inusual. Las cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona y cefotaxima también son eficaces y representan tratamientos de elección para la meningitis aguda hasta que se comprueba una etiología meningocócica. En países en que la resistencia a la penicilina es significativa, las cefalosporinas se convierten en el tratamiento de primera línea.

Aún es inusual la resistencia a la penicilina

PREVENCIÓN

Hasta el desarrollo y difusión de la resistencia a la sulfonamida en la década de 1960-1969, la quimioprofilaxis con estos fármacos era el medio principal para detener la propagación de las infecciones meningocócicas. En la actualidad, la rifampicina es el medicamento quimioprofiláctico principal, aunque el ciprofloxacino también ha resultado eficaz. La penicilina no es efectiva, probablemente por su inadecuada penetración en la mucosa nasofaríngea no inflamada. La selección de casos que han de recibir profilaxis se basa en una evaluación epidemiológica. El riesgo máximo es para los hermanos del caso índice y disminuye al aumentar la edad. La cercanía y duración del contacto con el caso índice también son importantes. Por ejemplo, un lactante hermano de una persona con infección meningocócica y que comparte una habitación con la misma se encontraría en el riesgo más elevado. Típicamente, los miembros de la familia reciben tratamiento profiláctico, pero no otros adultos. Las excepciones de sentido común, como compañeros de juego o trabajadores de la salud con contacto muy cercano (p. ej., reanimación de boca a boca), se hacen a discreción del médico o del epidemiólogo. La presencia o ausencia de portación nasofaríngea de *N. meningitidis* no representa un papel en esta decisión porque no predice el riesgo de enfermedad de manera precisa.

La rifampicina es el antibiótico principal para la quimioprofilaxis
El contacto cercano con el caso es una indicación para la profilaxis

Las vacunas meningocócicas de polisacáridos purificados se desarrollaron por primera vez en el *Walter Reed Army Institute of Research* (Instituto Militar de Investigación Walter Reed) a causa de los brotes en campos de reclutas ocasionados por cepas resistentes a la sulfonamida. Se mostró que estimulaban al antibiótico grupoespecífico y que prevenían la enfermedad en poblaciones adultas tanto militares como civiles. En EUA se autorizó el uso de una vacuna que contenía polisacáridos A, C, Y y W-135, pero resultó deficientemente inmunogénica para lactantes, el mayor grupo de riesgo. Ahora se sabe que las vacunas de polisacáridos sólo estimulan las respuestas independientes de linfocitos T que se desarrollan más tarde en la vida. Como en el caso de las vacunas de polisacáridos para *Haemophilus influenzae* y neumococos, el problema se superó mediante la conjugación del polisacárido con un portador proteico (toxoide diftérico). Esta vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (MCV4) estimula las respuestas dependientes de los linfocitos T, que son a la vez más fuertes y presentes a una edad más temprana. Inicialmente recomendada para individuos entre los 11 y los 18 años de edad, la edad para recibir la vacuna se redujo a los dos años de edad a finales de 2007 y casi sin duda se aplicará a edades menores a medida que aumenta la experiencia con la misma. ::: respuestas dependientes e independientes de linfocitos T, págs. 30-31

La vacuna MCV4 estimula la inmunidad dependiente de linfocitos T

El enfoque de conjugación proteica se enfrenta a una dificultad única en el caso del meningococo; la deficiencia absoluta de inmunogenicidad del polisacárido del grupo B. Si esto se debe a su semejanza con una molécula de adhesión neuronal humana, como se sospecha, es posible que no se supere sencillamente mediante la conjugación proteica. El grupo B es responsable de hasta un tercio de todas las enfermedades, de modo que ninguna vacuna que lo omita tiene probabilidades de ser exitosa por completo. Por esta razón se están explorando otros abordajes, como el uso de las PME (p. ej., PorA) o de las proteínas fijadoras del factor sérico H. Las vacunas genéticamente diseñadas que se basan en la secuencia completa del genoma meningocócico del grupo B ofrecen la promesa de definir las proteínas que inmunizarían en contra de todos los serogrupos de *N. meningitidis*. ::: fijación del factor H, pág. 303

El polisacárido no inmunogénico del grupo B sigue representando un problema
Las proteínas son candidatos para las vacunas

NEISSERIA GONORRHOEAE

Bacteriología

Neisseria gonorrhoeae se desarrolla de manera adecuada únicamente en agar chocolate y en medios especializados enriquecidos que garantizan su crecimiento. Requiere de complementación con dióxido de carbono. Después de 18 a 24 horas aparecen colonias pequeñas lisas no pigmentadas que se desarrollan por completo (2 a 4 mm) después de 48 horas. Los gonococos contienen numerosos pelos que se extienden a través y más allá de la membrana externa (**figura 30-6**) y que desde el punto de vista estructural son similares a los de los meningococos (cuadro 30-1).

Se requiere agar chocolate y CO_2
Los aislados frescos contienen pelos

La membrana externa de los gonococos se compone de fosfolípidos, LPS, LOS y varias PME distintivas. Las PME incluyen porinas (PorA y PorB) y proteínas de adherencia conocidas como Opa. Las proteínas Opa son un conjunto de al menos 12 proteínas que obtienen su nombre de la apariencia opaca que les brindan a las colonias a

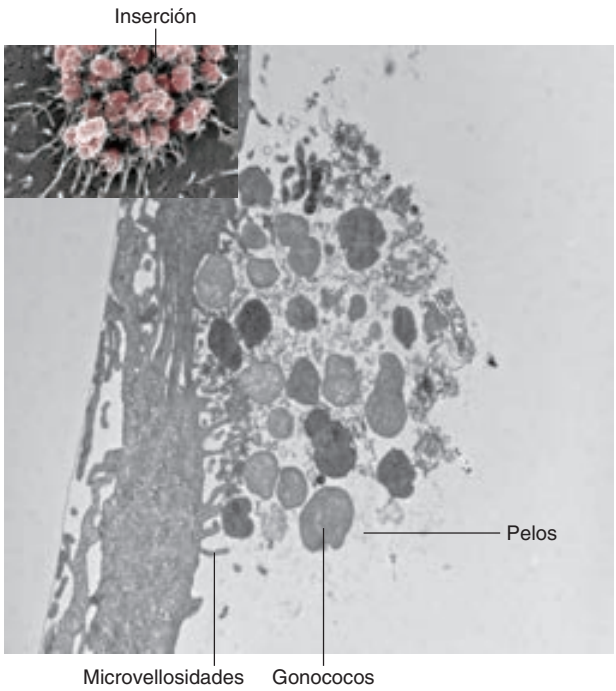


FIGURA 30-6. Pelos de *Neisseria gonorrhoeae*. Esta imagen es un corte transversal de la microcolonia de gonococos sobre la superficie de una célula epitelial que originalmente se mostró en la figura 22-2 (inserción). Los pelos se encuentran adhiriéndose activamente a la superficie de la célula epitelial y utilizando una fuerza contráctil (movimiento por contracciones) para desplazarse y modificar la superficie. (Microfotografías amablemente provistas por Dustin L. Higashi y Magdalene So.)

causa de la adhesión entre las células gonocócicas. Un número variable de proteínas Opa puede expresarse en cualquier momento dado.
Se encuentran LPS, LOS y PME en la membrana externa
Las proteínas Opa son PME de adherencia

VARIACIÓN ANTIGÉNICA

N. gonorrhoeae y *N. meningitidis* se encuentran entre los diversos microorganismos conocidos por el cambio antigénico que presentan sus estructuras superficiales de generación en generación durante el desarrollo de una sola cepa. Los mecanismos involucrados se han estudiado de manera más exhaustiva en los gonococos, pero parecen ser similares en ambas especies. La estructura principal que se sabe que pasa por una variación antigénica son los pelos, las proteínas Opa y los LOS.
Los pelos, PME y LOS varían en los gonococos y meningococos

Los pelos gonocócicos son antigénicamente variables en un grado extraordinario. Existen múltiples mecanismos genéticos, pero el más importante parece ser un intercambio recombinante entre los diversos genes de pilina presentes en el cromosoma de cada cepa. Algunos de estos genes son completos y pueden expresar la pilina (*pilE*). Otros no lo son a causa de la falta de un promotor efectivo, por lo que son silenciosos (*pilS*). Cuando la recombinación entre los *loci* de expresión y silenciosos resulta en la donación de nuevas secuencias a un *locus* de expresión, la consecuencia puede ser la expresión de una pilina con cambios en su composición de aminoácidos y, por ende, en su antigenicidad. También es posible que la recombinación involucre DNA exógeno de otra célula o cepa, porque los gonococos naturalmente captan el DNA específico de la especie mediante la transformación. El proceso es complejo e implica a otros genes que representan un papel en el ensamblaje de los pelos y de sus características funcionales, como la adhesión celular. Los numerosos resultados posibles incluyen ausencia de subunidades de pilina, subunidades de pilina incapaces de ensamblarse, pelos maduros con características funcionales alteradas y pelos totalmente funcionales con una nueva composición antigénica. ::: genética de la pilina, pág. 304
Los genes para las subunidades de pilina pueden expresarse o ser silenciosos
Sucede la recombinación entre múltiples genes
El resultado quizá no sea funcional o sean pelos antigénicamente alterados

Las diversas proteínas Opa gonocócicas se codifican individualmente por genes separados dispersos en el genoma. Diversas combinaciones de estos genes pueden estar "encendidas" o "apagadas" en cualquier momento dado. El interruptor se fija durante la transcripción de cada gen Opa para la siguiente generación de células. A causa de un proceso denominado deslizamiento replicativo, puede variar el número de repeticiones de una secuencia genética particular. Cuando llega el momento de la traducción, el número de repeticiones determina si el gen se encontrará dentro o fuera del marco de lectura a fin de traducir su proteína Opa. Si se encuentra dentro del marco de lectura, el gen se encuentra "encendido"; de lo contrario, el interruptor se encuentra "apagado". Se ha observado variación en los LOS gonocócicos en voluntarios con *N. gonorrhoeae* intrauretral, pero se desconoce el mecanismo genético. ::: Genética de las Opa, pág. 304
Diversos genes Opa pueden estar "encendidos" o "apagados"
El cambio en el marco durante la traducción controla el interruptor
Los LOS también varían antigénicamente

Estos cambios en la superficie gonocócica son sucesos aleatorios que pueden o no tener un valor para la supervivencia, según las circunstancias. Durante las primeras etapas de la infección, podría haber una selección positiva para la expresión de los pelos y las Opas que median la adherencia. Si el hospedador tuviese anticuerpos en contra de una o más de estas proteínas, se eliminarían y la población infectante cambiaría a células que expresaran pelos u Opas para los cuales no existiera experiencia inmunológica. Un ejemplo de cómo se podrían seleccionar estas variantes antigénicas se muestra en la **figura 30-7**. En conjunto, estas variaciones antigénicas multifactoriales de la superficie gonocócica pueden servir para el propósito dual de escapar de la vigilancia inmunológica y de proveer de manera oportuna los ligandos requeridos para adherirse a los receptores celulares humanos.

Gonorrea

CÁPSULA CLÍNICA

En contraste con la enfermedad meningocócica, la gonorrea se localiza sobre todo en las superficies mucosas con una propa-

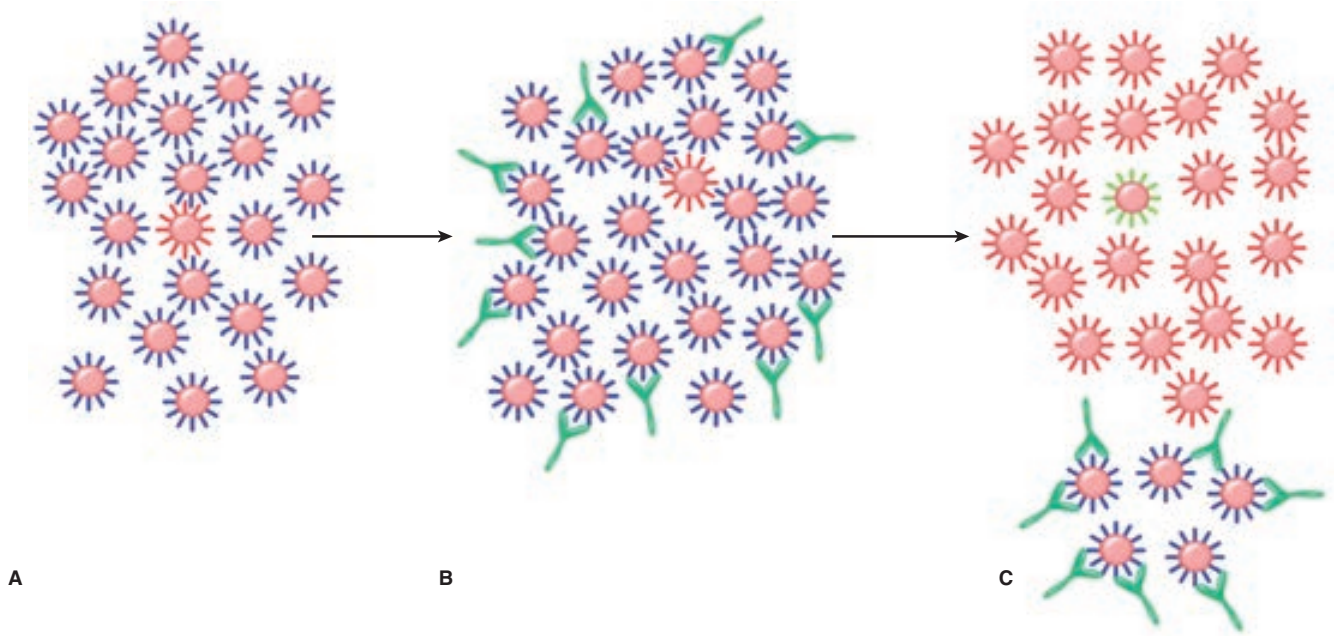


FIGURA 30-7. Variación antigénica gonocócica. A. Se muestra una población de gonococos con pelos superficiales. Hay dos tipos antigénicos de pelos en la población, uno de los cuales es dominante. **B.** La IgG en contra del tipo dominante azul de pilina se introduce y fija a todas las células con ese tipo de pilina sobre la superficie. **C.** Más adelante, los gonococos fijados se aglutinan al fondo. El tipo menos prominente de pilina (roja) presente en A ahora es predominante y ha aparecido uno nuevo (verde) que aún es miembro minoritario de la población. Los anticuerpos dirigidos en contra del miembro ahora dominante permitirían que el verde nuevo tomara el control. El mismo tipo de cambio poblacional sucede con base en la variación antigénica de las proteínas de la membrana externa. Los mecanismos genéticos involucrados en la generación de tipos antigénicos múltiples se ilustran en la figura 22-5.

gación relativamente infrecuente al torrente sanguíneo o a órganos profundos. La infección se adquiere por vía sexual mediante el contacto genital directo y la manifestación principal es dolor y una secreción purulenta en el sitio de infección. En los varones, esto suele referirse a la uretra y, en las mujeres, al cuello uterino. La extensión directa de la infección por las trompas de Falopio produce fiebre y dolor en la parte baja del abdomen, síndrome denominado enfermedad inflamatoria pélvica (PID). En las mujeres, las consecuencias de la gonorrea a largo plazo pueden ser esterilidad o embarazos extrauterinos.

EPIDEMIOLOGÍA

La gonorrea es uno de los principales problemas de salud pública. Se cree que los más de 300 000 casos reportados en EUA cada año representan menos de 50% de la cifra verdadera; las tasas en adolescentes son elevadas en forma alarmante y aumentan en 10% cada año. Las tasas máximas se presentan en mujeres entre los 15 y 19 años de edad y en varones entre los 20 y 24 años de edad. Aún no se avista ningún método de control verdaderamente eficaz. La capacidad para detener la ola del cambio en las costumbres sexuales sigue viéndose obstaculizada por la falta de medios efectivos para detectar los casos asintomáticos, la resistencia de *N. gonorrhoeae* a los antibióticos (vea Tratamiento) y, hasta cierto grado, la falta de valoración de la importancia de la enfermedad. Esto último se evidencia en la resistencia de los pacientes a buscar atención médica y la renuencia a reportar los casos a las autoridades de salud pública por cuestiones de privacidad. En la mente de demasiadas personas, la sífilis es temible y "sucia", mientras que la gonorrea es tan sólo la "gota militar" (nombre vulgar que se le da a la gonorrea, precisamente por su común aparición entre los reclutas militares).

Las tasas entre adolescentes son elevadas y están en aumento

La incapacidad para detectar los casos asintomáticos obstaculiza su control

La gonorrea se adquiere mediante contacto genital con una persona infectada. El reservorio principal del contagio continuo es el paciente asintomático. Los programas de detección y los estudios de casos de contacto han mostrado que casi 50% de las mujeres infectadas son asintomáticas o, al menos, no presentan los síntomas normalmente asociados con una infección venérea. La mayoría de los varones (95%) exhiben síntomas agudos con la infección. Muchos de quienes no reciben tratamiento se vuelven asintomáticos, pero siguen siendo infecciosos. Los pacientes masculinos y femeninos asintomáticos pueden seguir siendo infecciosos por meses. Se estima que las tasas de ataque para aquellos que entablan relaciones sexuales con una persona infectada son de 20 a 50%. El organismo también puede propagarse por contacto oral-genital o por coito rectal. Cuando todos estos factores operan en una población sexualmente activa es fácil explicar la elevada incidencia de gonorrea. Aunque el gonococo puede sobrevivir durante periodos breves en los asientos de los excusados, la transmisión no sexual es muy inusual. Virtualmente todos los gonococos aislados de niños pueden rastrearse al abuso sexual por parte de un adulto infectado.

El riesgo por contacto sexual es de hasta 50%

Hay un mayor índice de casos asintomáticos entre mujeres

La transmisión no sexual es inusual

PATOGÉNESIS

Adherencia e invasión

Los gonococos no son habitantes normales de la flora respiratoria o genital. Cuando se introducen en una superficie mucosa por medio del contacto sexual con un individuo infectado, los ligandos de adherencia como pelos y proteínas Opa permiten la adhesión inicial de las bacterias a los receptores (CD46, CD66, integrinas) que se encuentran sobre las células epiteliales no ciliadas (figura 30-2). La adherencia inicial se encuentra mediada por los pelos, que se ha mostrado generan una fuerza activa mediante el movimiento de las microcolonias a lo largo de la superficie celular (figura 30-6). Esto se sigue de una fijación más cercana a causa de las proteínas Opa. Esta adherencia estrecha permite que otras PME (PorA) desencadenen cascadas de señalización que activan múltiples sistemas enzimáticos dentro de la célula hospedadora. Estas reacciones conducen a la inducción de la fagocitosis de los gonococos en un proceso que involucra los microfilamentos y microtúbulos de la célula invadida. Las microvellosidades rodean a la bacteria y parecen atraerla al interior de la célula hospedadora de la misma manera que los meningococos. Así, después de la fijación inicial, el gonococo parece inducir a la célula hospedadora a que la incorpore en su interior de manera activa (figura 30-2). Una vez adentro, la bacteria realiza la transcitosis de la célula y sale de la misma a través de la membrana basal para ingresar en la submucosa. ::: adherencia, pág. 301

Los pelos y las proteínas Opa median la fijación al epitelio no ciliado
Los gonococos inducen su propia fagocitosis
Las bacterias rápidamente pasan a la submucosa

Supervivencia en la submucosa

Una vez dentro de la submucosa, la bacteria debe sobrevivir y resistir las defensas innatas del hospedador, así como las defensas que éste puede haber adquirido de una infección anterior. Como en el caso de los meningococos, los receptores sobre la superficie gonocócica permiten que el organismo capture el hierro que necesita para crecer a partir de las proteínas humanas de transporte de hierro, transferrina y lactoferrina. Aunque los gonococos carecen de la cápsula de polisacárido de los meningococos, siguen contando con diversos mecanismos que los protegen en contra del complemento y los anticuerpos en el suero. Uno de éstos es la sialilación de LOS en que el gonococo es capaz de incorporar el ácido siálico del hospedador en su propia superficie. Esto proporciona un mecanismo para bloquear el depósito de C3b en la superficie, que es igual al de la bacteria encapsulada. En cierto sentido, los gonococos crean su propia "cápsula" durante la infección mediante la fijación del ácido siálico del hospedador a sus LOS. ::: cápsulas, págs. 303-304

Los receptores secuestran el hierro
Los LOS actúan como cápsula

Aun cuando los fagocitos encuentran a los gonococos, los factores de la superficie, como los pelos y proteínas Opa, interfieren con la fagocitosis efectiva. Los organismos también pueden defenderse de la muerte por oxidación dentro del fagocito al estimular la producción de catalasa y de un efectivo sistema de defensa antioxidante. En conjunto, estos factores proporcionan evidencia amplia de que la destrucción por parte de los neutrófilos se retrasa lo suficiente como para permitir la supervivencia prolongada de los gonococos en localizaciones mucosas y submucosas.

Los gonococos fagocitados se resisten a su destrucción

Propagación y diseminación

En contraste con los meningococos, las bacterias de *N. gonorrhoeae* tienden a permanecer localizadas en las estructuras genitales, ocasionando inflamación y daños locales, lo que, sin duda, facilita su continua transmisión venérea. La unidad infecciosa principal podría ser la secreción purulenta que contiene agrupaciones "pegajosas" de gonococos unidos por proteínas Opa. Es posible que la infección se disemine a estructuras más profundas mediante la extensión progresiva a las células mucosas y epiteliales glandulares adyacentes. Esto incluye la próstata y el epidídimo en los varones y las glándulas paracervicales y las trompas de Falopio en las mujeres (figura 30-8). La propagación a las trompas de Falopio se ve facilitada por la fijación mediada por los pelos a los espermatozoides y después a las microvellosidades de las células no ciliadas en las trompas. El daño al epitelio de las trompas de Falopio se encuentra mediado por el efecto local de los LPS/LOS sobre las paredes celulares. También se sabe que los gonococos recambian su peptidoglucano con rapidez durante el crecimiento, liberando fragmentos de peptidoglucano que también son tóxicos para el epitelio ciliado de las trompas de Falopio.

Diseminación local al epidídimo y a las trompas de Falopio
La liberación de LPS/LOS y peptidoglucanos ocasiona daños locales

En una pequeña proporción de infecciones, los organismos llegan al torrente sanguíneo y ocasionan una infección gonocócica diseminada (IGD). Cuando esto sucede, los hallazgos sistémicos tienen un patrón propio (vea Manifestaciones) y rara vez presentan el cuadro de choque endotóxico de la meningococemia. Aunque se han señalado diferencias entre las cepas de *N. gonorrhoeae* que permanecen localizadas y aquellas que producen IGD, se desconoce su conexión con la patogénesis. Tanto la IGD como la salpingitis tienden a iniciarse durante o poco después del final de la menstruación. Es posible que esto se relacione con los cambios en la mucosa cervical y el reflujo al interior de las trompas de Falopio que se presenta durante la menstruación.

La IGD difiere del choque endotóxico meningocócico
El reflujo durante la menstruación puede facilitar su diseminación

Regulación genética de la virulencia

Durante todas las etapas de la gonorrea, los gonococos pueden utilizar una variedad particularmente amplia de mecanismos genéticos para el despliegue puntual de los factores de virulencia antes descritos. Algunos son respuestas reguladoras ante señales ambientales, como el hierro en relación con las proteínas fijadoras de hierro, mientras que otros implican cambios en el genoma. Se han demostrado cambios antigénicos tanto en los pelos como en las proteínas Opa en la infección humana, incluyendo el aislamiento de variantes antigénicas de distintas localizaciones en un mismo paciente. En teoría, éstos se llevan a cabo mediante los mecanismos de recombinación y traducción descritos antes (vea Variación antigénica), a medida que el organismo se replica dentro del paciente.

Los cambios de regulación, recombinación y traducción despliegan los factores de virulencia

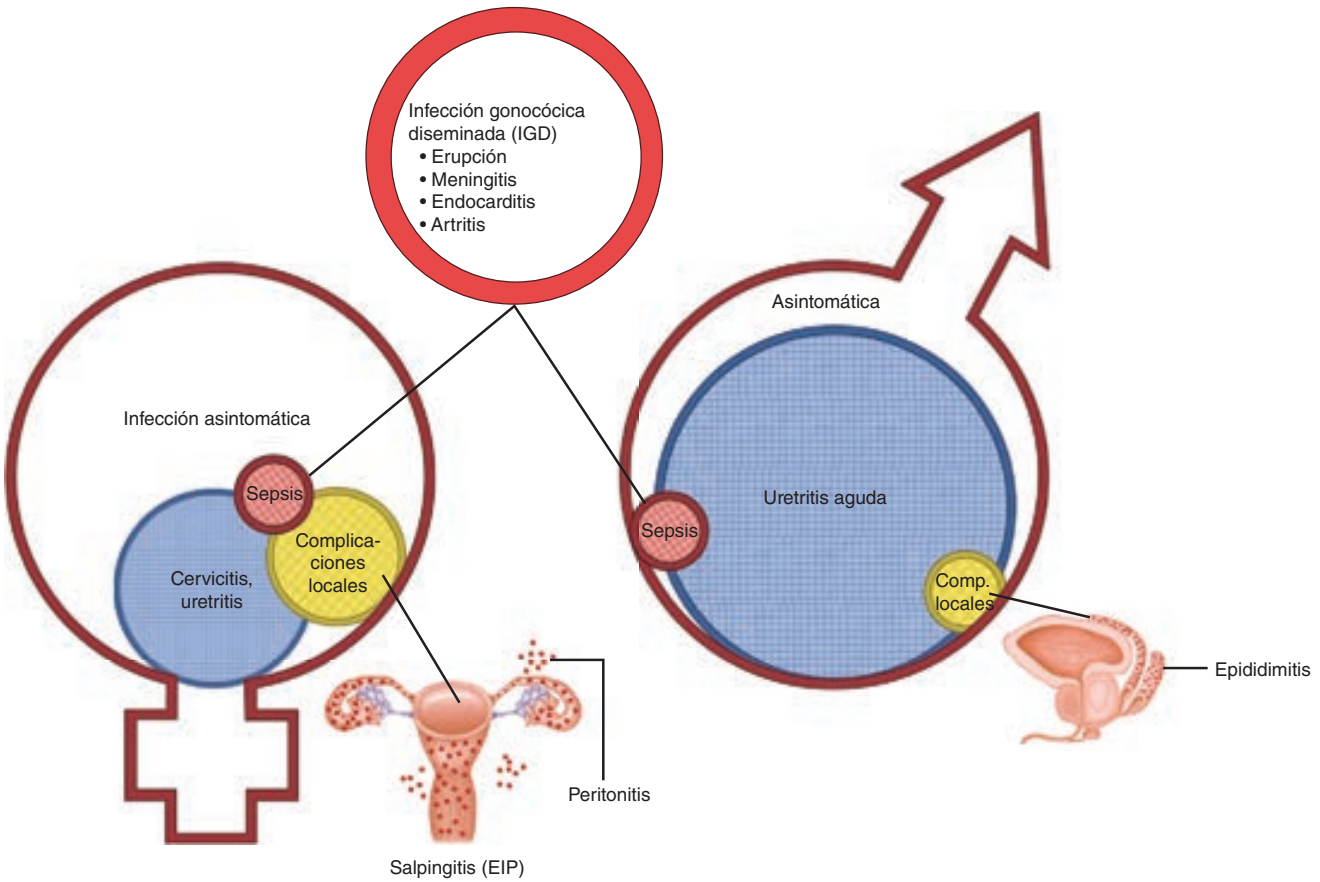


FIGURA 30-8. Gonorrea en varones y mujeres. La mayoría de los casos en mujeres es asintomática. La extensión local ascendente de las trompas de Falopio produce salpingitis. La mayoría de los varones presentan uretritis aguda y sólo un pequeño porcentaje presenta extensión local al epidídimo. Una parte muy pequeña de ambos espectros deriva en bacteriemia e infección gonocócica diseminada.

INMUNIDAD

Desde hace mucho tiempo, la aparente falta de inmunidad a la infección gonocócica ha permanecido en misterio. Entre las personas sexualmente activas con múltiples parejas, las infecciones repetidas son la regla más que la excepción. Durante la infección natural se generan anticuerpos tanto séricos como secretorios, pero casi siempre sus niveles son bajos, incluso después de infecciones repetidas. Otro aspecto es que aun cuando se forman anticuerpos, la variación antigénica anula su efectividad y permite que el gonococo escape a la vigilancia inmunitaria. La variación antigénica de los pelos, proteínas Opa y LOS tiene altas probabilidades de ser significativa. Se han rastreado brotes a una sola cepa que demostraba múltiples variaciones de pilina y tipos Opa en aislados repetidos del mismo individuo o parejas sexuales. En los modelos experimentales, la administración pasiva de anticuerpos dirigidos en contra de un tipo de pilina se ha seguido de la emergencia de nuevas variantes de pilina presumiblemente a través de la secuencia que se ilustra en la figura 30-7. Parecería que aunque hay cierta inmunidad a la infección gonocócica, su efectividad se ve comprometida por la capacidad del organismo para cambiar estructuras clave durante el curso de la infección.

La respuesta de los anticuerpos es débil

El gonococo altera diversas de sus estructuras a fin de eludir la vigilancia inmunológica

Gonorrea: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Gonorrea genital

El espectro clínico de la gonorrea difiere de manera sustancial entre varones y mujeres (**figura 30-8**). En los varones, el sitio primario de infección es la uretra. Los síntomas inician de 2 a 7 días después de la infección y consisten principalmente en secreción uretral y disuria. Aunque es poco común, la extensión local puede conducir a epididimitis o prostatitis. En las mujeres, el endocérvix es el sitio principal y los síntomas incluyen secreción vaginal, frecuencia urinaria, disuria, dolores abdominales y anormalidades en la menstruación. Como se mencionó antes, los síntomas pueden ser leves o estar ausentes en ambos sexos, en particular en las mujeres.

La uretritis y endocervicitis son las infecciones primarias

Otras infecciones locales

La gonorrea rectal se presenta después del coito rectal o, en el caso de las mujeres, después de la contaminación con las secreciones vaginales. Este padecimiento suele ser asintomático, pero puede

ocasionar tenesmo, supuración y sangrados rectales. La gonorrea faríngea se transmite a través del sexo oral-genital y, de nuevo, suele ser asintomática. Pueden presentarse irritación faríngea y adenitis cervical. La infección de otras estructuras cercanas a los sitios primarios de infección, como las glándulas de Bartholin en las mujeres, puede llevar a la formación de abscesos.

Las infecciones rectales y faríngeas se relacionan con las prácticas sexuales

La inoculación de gonococos en la conjuntiva produce conjuntivitis grave, aguda y purulenta. Aunque esta infección puede ocurrir a cualquier edad, la forma más seria es la oftalmía neonatal gonocócica, enfermedad adquirida por el recién nacido a partir de la madre infectada. Antes, esta enfermedad era causa común de ceguera, pero ahora se previene mediante el uso profiláctico de gotas o ungüentos oftalmológicos tópicos (nitrato de plata, eritromicina o tetraciclina) al momento del nacimiento.

La transmisión durante el parto provoca oftalmía neonatal

Enfermedad inflamatoria pélvica (PID)

El síndrome clínico de la PID se desarrolla en 10 a 20% de las mujeres con gonorrea. Los signos incluyen fiebre, dolor del bajo vientre (normalmente bilateral), sensibilidad anexial y leucocitosis con o sin signos de infección local. Estas características son el producto de la propagación del organismo a lo largo de las trompas de Falopio, donde produce salpingitis, y a la cavidad pélvica, donde produce peritonitis y abscesos pélvicos (**figura 30-9**). También se sabe que la PID se desarrolla cuando otros patógenos genitales ascienden por la misma ruta. Estos organismos incluyen anaerobios y *Chlamydia trachomatis*, que puede aparecer por sí sola o mezclada con gonococos. Las complicaciones más serias de la PID son la infertilidad y el embarazo ectópico secundario a la cicatrización de las trompas de Falopio.

La salpingitis y la peritonitis pélvica producen cicatrización e infertilidad

FIGURA 30-9. Absceso tuboovárico. Este absceso de gran tamaño en la trompa de Falopio es parte del espectro de la enfermedad inflamatoria pélvica (PID), que a menudo es provocada por *Neisseria gonorrhoeae*. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Infección gonocócica diseminada (DGI)

Cualquiera de las formas locales de gonorrea o sus extensiones, como DGI, pueden conducir a una bacteriemia. En la fase bacteriémica, las características principales son fiebre; poliartralgia migratoria; y una erupción cutánea petequial, maculopapular o pustular. Algunas de estas características pueden estar inmunológicamente mediadas; rara vez se aíslan gonococos a partir de la piel o las articulaciones durante esta etapa a pesar de su presencia en la sangre. La bacteriemia puede conducir a infecciones metastáticas tales como endocarditis y meningitis, pero la más común es la artritis purulenta. Por lo normal, la artritis sucede a la bacteriemia y compromete a las articulaciones de mayor tamaño, como los codos y las rodillas. Los gonococos se cultivan con facilidad a partir del pus.

Las erupciones cutáneas, la artralgia y la artritis se asocian con la bacteriemia

La artritis purulenta afecta a las articulaciones de gran tamaño

DIAGNÓSTICO

Frotis de Gram

La presencia de pares múltiples de diplococos gramnegativos en forma de granos de café dentro de un neutrófilo es característica de la gonorrea cuando el frotis se toma de un sitio genital (figura 30-1). El frotis directo de Gram es más de 95% sensible y específico en varones sintomáticos. Por desgracia, sólo es 50 a 70% sensible en mujeres y su especificidad se ve complicada por la presencia de otras bacterias en la flora genital femenina que pueden tener una morfología similar. Se requiere de experiencia en la interpretación de los frotis, en especial en el caso de aquellos provenientes de pacientes femeninas. Un frotis de Gram positivo suele aceptarse como diagnóstico para los varones. No se debería utilizar como fuente única para el diagnóstico en mujeres o cuando los hallazgos tienen implicaciones sociales (divorcio) o legales (violación, abuso infantil).

El frotis directo es de utilidad en los varones

La flora interferente complica la interpretación en las mujeres

Cultivo

Se necesita prestar atención a los detalles para el asilamiento del gonococo porque es un organismo frágil que a menudo se mezcla con miembros más resistentes de la flora normal. El éxito requiere de la adecuada selección de sitios de cultivo, de la protección de las muestras de la exposición al ambiente, del cultivo en medios apropiados y de una identificación definitiva por parte del laboratorio. En los varones, la mejor muestra es el exudado uretral o el raspado uretral (obtenido con un asa o hisopo especial). En el caso de las mujeres, se prefieren los frotis cervicales a las muestras uretrales o vaginales. El mejor resultado diagnóstico en las mujeres se obtiene a partir de una combinación de cultivos del cuello uterino y del ano: esto se debe a que algunas pacientes con gonorrea rectal arrojan cultivos cervicales negativos. Los cultivos rectales o faríngeos en los varones únicamente se necesitan cuando así lo indican sus prácticas sexuales.

La uretra y el cuello de la matriz son los sitios preferidos para el cultivo

Los frotis pueden sembrarse directamente sobre el medio de cultivo o trasladarse de manera puntual (en menos de cuatro horas)

al laboratorio en un medio de transporte adecuado. Las órdenes al laboratorio deben incluir la sospecha de gonorrea a fin de que puedan utilizarse los medios que satisfagan las necesidades nutricionales de los gonococos y que inhiban a la flora normal que compite con los mismos. El medio selectivo (p. ej., agar Martin-Lewis) es un agar chocolate enriquecido selectivo que contiene antibióticos. La formulación exacta ha cambiado al paso de los años, pero incluye sustancias activas en contra tanto de bacterias grampositivas (vancomicina), como gramnegativas (colistina, trimetoprim) y antifúngicas (nistatina, anisomicina) en concentraciones que no inhiben el crecimiento de *N. gonorrhoeae*.

Se requieren medios de transporte a menos que la siembra sea inmediata

El medio selectivo inhibe la flora competidora

Las colonias aparecen después de 1 a 2 días de incubación en dióxido de carbono a 35 °C. Se pueden identificar como *Neisseria* mediante la demostración de la morfología característica en tinción de Gram y por un resultado positivo de la prueba de oxidasa. Desde el punto de vista clásico, la diferenciación entre especies se lleva a cabo mediante el patrón de degradación de carbohidratos, pero este abordaje se ha visto sustituido por procedimientos inmunológicos (inmunofluorescencia, coaglutinación, inmunoensayo enzimático) mediante el uso de anticuerpos monoclonales contra antígenos únicos. Las especies de *Neisseria* distintas de *N. gonorrhoeae* son inusuales en las muestras genitales, pero la diferenciación entre especies es la única manera de tener un diagnóstico certero.

Los aislados se identifican por medio de fermentación o inmunoensayo

Detección directa

Se han hecho grandes esfuerzos por desarrollar métodos de inmunoensayo e hibridación de ácidos nucleicos que detectan gonococos en muestras genitales y de orina sin la necesidad de un cultivo. Tales métodos han sido de especial importancia para el diagnóstico sistemático en poblaciones en las que es impráctico llevar a cabo los cultivos. De éstos, sólo los métodos de amplificación de ácidos nucleicos cuentan con la sensibilidad necesaria para sustituir a los cultivos y ahora se utilizan ampliamente en los laboratorios de salud pública. La proporción costo-beneficio de estos análisis se ha mejorado al combinarlos con la detección de *Chlamydia* (capítulo 39), que afecta a la misma población clínica. ::: amplificación de ácidos nucleicos, págs. 66-67

Los métodos de amplificación del DNA se combinan con la detección de *Chlamydia*

Serología

Los intentos por desarrollar una prueba serológica para la gonorrea aún no han logrado la sensibilidad y especificidad necesarias. Una prueba que detectara la enfermedad en pacientes asintomáticos sería de gran utilidad para controlarla.

No existen pruebas serológicas

TRATAMIENTO

El tratamiento de la gonorrea, como en el caso de otras enfermedades de transmisión sexual, incluye cuestiones relacionadas con el paciente individual y con la salud pública. Los pacientes que no terminan su curso de tratamiento una vez que empiezan a sentir una mejoría, representan un riesgo de transmisión continua y de la selección de cepas resistentes. Por esta razón, el tratamiento definitivo al momento de la visita inicial se ha convertido en el abordaje preferido. Por décadas, esto se lograba con facilidad mediante una inyección intramuscular de penicilina G.

La falta de cumplimiento obliga que el tratamiento se lleve a cabo en la primera visita

La penicilina, que alguna vez fue activa en contra de todos los gonococos conocidos a concentraciones extremadamente bajas (menos de 0.1 μg/ml), ya no se utiliza. Esto se debe al desarrollo de múltiples mecanismos de resistencia. Las primeras en reconocerse fueron las mutaciones que alteraron la afinidad de la penicilina por su transpeptidasa (o proteína fijadora de la penicilina [PBP]) blanco. También se han descubierto otras mutaciones en las porinas –que o bien limitan el transporte de la penicilina al interior de la célula o utilizan sistemas efluentes que la bombean fuera—, ya sea solas o en combinación con alteraciones en las transpeptidasas. Al paso de las décadas, poco a poco surgió una subpoblación de gonococos que requería concentraciones mínimas inhibitorias aún mayores (hasta 8.0 μg/ml). Durante un tiempo esto se manejó mediante el aumento de las dosis de penicilina, que para el tratamiento de inyección única se acercaba al volumen máximo posible que podía administrarse (aun inyectando ambas nalgas). Por último, el mecanismo de resistencia más poderoso, la producción de penicilinasa, apareció durante la Guerra de Vietnam y se difundió por el mundo entero. Estas cepas producen una betalactamasa codificada por plásmidos que es idéntica a la de miembros de Enterobacteriaceae y son resistentes a un nivel que excede, con mucho, los niveles terapéuticos que pueden alcanzarse. Éste fue el fin de la penicilina como solución para la gonorrea. ::: alteración de PBP, pág. 323; Betalactamasa, pág. 324

Las alteraciones en PBP ocasionaron resistencia creciente

Las cepas productoras de betalactamasa son altamente resistentes

Esta situación ha causado un cambio en el tratamiento de la gonorrea genital a cefalosporinas de tercera generación a causa de su resistencia a las betalactamasas presentes en los gonococos. Los medicamentos que se recomiendan tienen una actividad lo suficientemente elevada como para que se sigan utilizando para tratamientos de dosis única, ya sea por vía intramuscular (ceftriaxona) u oral (cefixime). Otros medicamentos que se recomiendan para el tratamiento primario incluyen fluoroquinolonas (ciprofloxacino u ofloxacino) y azitromicina. La doxiciclina también es eficaz pero debe administrarse por vía oral durante siete días. La doxiciclina y la azitromicina tienen la ventaja adicional de que también son efectivas en contra de *Chlamydia*, que también puede estar presente en hasta un tercio de los casos de gonorrea. La resistencia a las quinolonas es lo bastante frecuente como para limitar su uso en algunas partes del mundo. La resistencia a la azitromicina apenas se empieza a informar.

La terapia recomendada es con ceftriaxona, quinolonas y azitromicina

Aún es inusual la resistencia a las quinolonas y la azitromicina

PREVENCIÓN

Los condones proporcionan un alto grado de protección tanto en contra de infecciones por *N. gonorrhoeae* como en contra de la transmisión a una pareja sexual. Los espermicidas y otras espumas y lavados vaginales no son confiables como protección. Los méto-

dos clásicos de salud pública del rastreo de casos-contactos y tratamiento son importantes, pero resultan difíciles a causa de la magnitud de la población infectada. La disponibilidad de una buena prueba serológica sería de gran utilidad para el control de la enfermedad, como lo ha sido en el caso de la sífilis. El desarrollo de una vacuna es una meta elevada, pero distante. Lograrlo requiere de una mayor comprensión de la inmunidad y de su relación con el blanco móvil que representa el gonococo.

Los condones bloquean la transmisión

Las estrategias de vacunación requieren de una mejor comprensión de la inmunidad

ESTUDIO DE CASO

RECLUTA CON FIEBRE, DOLOR DE ESPALDA Y ERUPCIÓN CUTÁNEA

Un varón de 20 años de edad acudió a la sala de urgencias a causa de fiebre y dolor de espalda. Era un recluta novato fuera de servicio de la estación de entrenamiento naval y se sentía perfectamente bien hasta el día de su ingreso, cuando despertó con fiebre, malestar y dolor de espalda a nivel lumbar, lo que empeoró de manera gradual a lo largo de las siguientes seis horas.

La exploración reveló que era un hombre gravemente enfermo con presión arterial de 105/65 mmHg, pulso de 120/min y temperatura de 40 °C. Se encontraron algunas petequias de tamaño pequeño en las superficies volares de cada antebrazo. Los músculos de la espalda, brazos y piernas presentaban dolor ante la palpación. El resto del examen fue normal. Una punción lumbar reveló 1 500 leucocitos/ml, 95% de los cuales eran PMN. Se obtuvieron cultivos de LCR.

PREGUNTAS

- ¿Qué factor tendría mayor influencia sobre los probables agentes etiológicos?

A. Elevación de la temperatura
B. Número de PMN en el LCR
C. Estado de sus inmunizaciones
D. Extensión de petequias
E. Antibióticos anteriores

- ¿Cuál es la causa principal de las petequias del paciente?

A. Producción de superantígenos
B. Toxina formadora de poros
C. Endotoxina LPS
D. Pelos
E. PME

- Además del cultivo de LCR, ¿el cultivo de qué otro sitio resultaría de mayor valor?

A. Garganta
B. Esputo
C. Petequias
D. Sangre

- Si los cultivos de LCR son positivos para *N. meningitidis*, ¿existe alguna acción preventiva apropiada para los contactos de este hombre?

A. Vacuna conjugada para la familia
B. Vacuna conjugada para los profesionales de la salud
C. Quimioprofilaxis para su familia
D. Quimioprofilaxis para los profesionales de la salud
E. No se requiere de acción alguna

RESPUESTAS

1(C), **2**(C), **3**(D), **4**(C)

CAPÍTULO 31

Haemophilus y Bordetella

*Whooping cough —Why, he nearly whooped himself to death.**

—R. N. Carey: *Uncle Max*

Haemophilus y *Bordetella* son pequeños bacilos gramnegativos que tienden a asumir un aspecto de cocobacilos. Los miembros de ambos géneros contienen especies que se encuentran en forma exclusiva en los humanos y que causan infecciones de vías respiratorias. Las principales especies son *Haemophilus influenzae*, una de las principales causas de meningitis purulenta, y *Bordetella pertussis*, la causa de la tos ferina.

HAEMOPHILUS

Haemophilus se encuentran entre las más pequeñas de las bacterias. Los extremos curvos de los bacilos cortos (1.0 a 1.5 µm) hacen que muchos parezcan ser casi circulares; de allí el nombre de cocobacilos (**figura 31-1**). La pared celular tiene una estructura similar a la de otras bacterias gramnegativas. Las cepas más virulentas de *H. influenzae* tienen una cápsula de polisacárido, pero las otras especies no están encapsuladas.

Son cocobacilos gramnegativos diminutos

El cultivo de la especie *Haemophilus* requiere del uso de medios enriquecidos con sangre o productos hemáticos (*haemophilus* viene del griego *haema*, sangre, y *philos*, amante) para su óptimo crecimiento. Este requisito se atribuye a la necesidad de hematina exógena, dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), o ambos. Los factores de crecimiento, también denominados factor X (hematina) y factor V (NAD), están presentes en los glóbulos rojos. En los medios de cultivo no se obtienen concentraciones óptimas a menos que los eritrocitos se lisen mediante calor leve (agar chocolate) o se añadan por separado como un suplemento. Aunque los eritrocitos son la única fuente conveniente de hematina, es posible proporcionar cantidades suficientes de NAD por medio de algunas otras bacterias y levaduras. Esto origina el "fenómeno satélite" en el que las colonias de *Haemophilus* crecen en agar sangre sólo en la cercanía de una colonia de *Staphylococcus aureus*. Las diversas especies de *Haemophilus* se definen por sus requisitos de hematina, NAD, o ambas; dependencia de CO_2, y otras características de cultivo (**cuadro 31-1**). Las especies de *Haemophilus* aparte de *H. influenzae* tienen la misma biología que se describe más adelante para las cepas no encapsuladas de *H. influenzae*.

Requieren hematina, NAD, o ambas
Staphylococcus aureus puede proporcionar NAD
Otras especies aparte de *H. influenzae* son similares

Haemophilus influenzae

Bacteriología

Haemophilus que cumple con los requisitos de *H. influenzae* puede tener una cápsula o no tenerla. Aquellos que sí la poseen se dividen

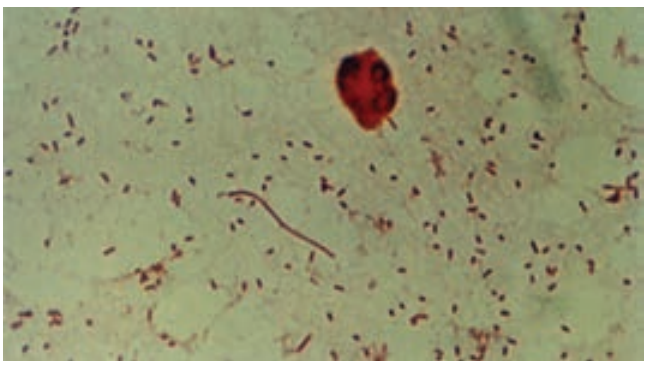


FIGURA 31-1. Tinción de Gram de *Haemophilus influenzae*. Los bacilos gramnegativos son pequeños y tan cortos que algunos parecen redondos; ésta es la base para el término cocobacilo. La morfología de la *Bordetella pertussis* es la misma. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

* **N. del E.** Juego de palabras que alude a *whoop*, "grito de alegría", lo que contrasta con *whooping cough*, "tos ferina", misma que se caracteriza por producir una tos convulsiva. Con esto en mente, la traducción un tanto literal sería "Tos 'alegre' —¿Por qué? Si tosió convulsionándose casi hasta morir".

CUADRO 31-1 Características de *Haemophilus* y de *Bordetella*

ESPECIE	TIPO	REQUISITOS DE CULTIVO	CÁPSULA	FACTORES DE ADHERENCIA	TOXINAS	EPIDEMIOLOGÍA	ENFERMEDAD
Haemophilus							
H. influenzae	a–f	Hematina y NAD	Polisacárido	Pelos, HMW	—	Flora normal, contagio por gotas respiratorias	Meningitis, epiglotitis, artritis, septicemia, otitis media
H. influenzae	—	Hematina y NAD	—	Pelos, HMW	—	Flora normal, contagio por gotas respiratorias	Otitis media, bronquitis, sinusitis
H. ducreyi	—	Hematina	—	Pelos	Toxina distensora citoletal	Contacto sexual	Chancroide
Otras especies[a]	—	Hematina o NAD	—	—	—	Flora normal	Bronquitis
Bordetella	—						
B. pertussis	—	Nicotinamida[b]	—	Pelos, FHA, PT, pertactina	PT, AC, TCT	Patógeno estricto, contagio por gotas respiratorias	Tos ferina
B. bronchiseptica	—	Nicotinamida	—	Pelos, FHA	PT,[c] AC, TCT	Perros, conejos	Rinitis, tos

HMW, proteínas de alto peso molecular (HMW1, HMW2); FHA, hemaglutinina filamentosa; PT, toxina de tos ferina; AC, adenilato ciclasa; TCT, citotoxina traqueal.
[a] *H. parainfluenzae, H. aphrophilus, H. hemolyticus.*
[b] También requiere aditivos como carbón para neutralizar la toxicidad en medios estándar.
[c] El gen de PT está presente, pero la expresión de la proteína es variable.

en seis serotipos (a hasta f) con base en el antígeno capsular de polisacárido. La cápsula del tipo b está formada por un polímero de ribosa, ribitol y fosfato, denominado **fosfato de polirribitol** (**PRP**). Estos polisacáridos de la superficie están sumamente relacionados con la virulencia, en particular en *H. influenzae* tipo b (**Hib**). La superficie de *H. influenzae* incluye pelos y una membrana externa similar a la estructura de otras bacterias gramnegativas. La membrana externa incluye proteínas (HMW1, HMW2) y lipooligosacáridos (LOS). *H. influenzae* no encapsulado y, por ende, sin posibilidad de tipificación, puede clasificarse a través de diversos esquemas de determinación del tipo basados en las proteínas de la membrana externa y otros factores, pero no tiene asociación conocida con virulencia. *H. influenzae* no produce exotoxinas conocidas.

Seis serotipos se basan en el polisacárido capsular
La cápsula del Hib es de PRP

Enfermedad por *H. influenzae*

CÁPSULA CLÍNICA

El Hib produce infecciones agudas que ponen en riesgo la vida que afectan el sistema nervioso central, la epiglotis y los tejidos blandos, principalmente en niños. La enfermedad inicia con fiebre y letargo y, en el caso de meningitis aguda, puede progresar a coma y muerte en menos de un día. En países ricos, la enfermedad por Hib se ha controlado a través de la inmunización. *H. influenzae* también produce infecciones comunes, aunque menos fulminantes, de los bronquios, senos paranasales y oído medio. En general esta última se asocia con cepas no encapsuladas.

EPIDEMIOLOGÍA

H. influenzae es un patógeno estrictamente humano y no tiene fuentes animales o ambientales conocidas. Se le puede encontrar en la flora nasofaríngea normal de 20 a 80% de las personas sanas, dependiendo de la edad, temporada del año y otros factores. La mayoría de estos bacilos no tienen cápsula, pero las cepas encapsuladas, incluyendo el Hib, no son raras. El contagio ocurre por gotas respiratorias, al igual que con el estreptococo. Antes de la introducción de vacunas eficaces, aproximadamente 1 de cada 200 niños desarrollaba enfermedad invasiva para la edad de cinco años. La meningitis es la forma más común y ataca con más frecuencia a niños menores de dos años. Los casos de epiglotitis y neumonía tienden a alcanzar un máximo en el grupo etario de 2 a 5 años. Más de 90% de estos casos se deben a un solo serotipo, el Hib.

La colonización nasofaríngea es común
En niños menores de dos años de edad se desarrolla meningitis

La introducción de la inmunización universal con la vacuna conjugada con proteína de Hib (consulte Prevención) ha reducido las tasas de enfermedad invasiva en 99%. La mayoría de los casos en poblaciones inmunizadas son producto de otros serotipos aparte del b y aparecen en personas de todas las edades. Por desgracia, la enfermedad continúa a los mismos niveles en países y poblaciones que no tienen los recursos para adquirir la vacuna.

La inmunización (donde se ha implementado) ha reducido en forma notable la enfermedad

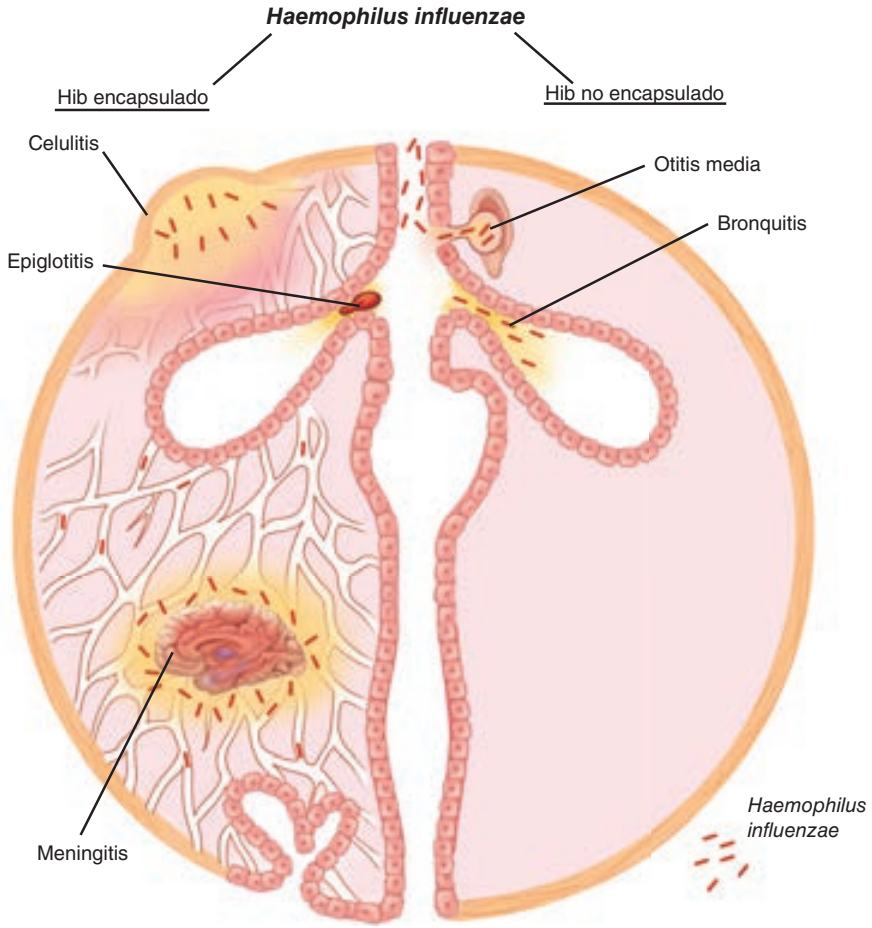


FIGURA 31-2. Sinopsis de la enfermedad por *Haemophilus*. (*Izquierda*) Enfermedad invasiva causada por cepas encapsuladas, en particular del tipo b (Hib). Desde el sitio de colonización en el área nasofaríngea, los organismos invaden localmente para producir celulitis o epiglotitis. La invasión de la sangre ocurre con todas las formas de Hib y con más frecuencia conduce a meningitis. (*Derecha*) La enfermedad localizada ocurre cuando las cepas no encapsuladas provenientes de la nasofaringe quedan atrapadas en el oído medio, senos paranasales o bronquios comprometidos.

En algún tiempo se creyó que la meningitis provocada por *H. influenzae* era una infección endógena aislada, pero los informes de brotes en poblaciones cerradas y los estudios epidemiológicos concienzudos sobre contagio secundario en familias han cambiado este punto de vista. El riesgo de infección grave para los niños no inmunizados menores de cuatro años que viven con un caso índice es más de 500 veces mayor que para los niños no expuestos. Este riesgo indica la necesidad de protección de los contactos susceptibles (consulte Prevención).

El contagio entre personas requiere profilaxis

PATOGÉNESIS

Enfermedad invasiva

Por razones que se desconocen, las cepas de *H. influenzae* encontradas comúnmente en la flora normal de la nasofaringe invaden en forma ocasional los tejidos profundos. Entonces, la bacteriemia conduce a propagación al sistema nervioso central y a infecciones metastásicas a sitios distantes, como huesos y articulaciones (**figura 31-2**). Estos sucesos parecen ocurrir en un periodo muy corto (menos de tres días) después de enfrentar una nueva cepa virulenta. La propagación sistémica es típica sólo de las cepas encapsuladas de *H. influenzae* y más de 90% de las cepas invasivas son del tipo b. Incluso entre las cepas de Hib existen distintas clonas que representan cerca de 80% de toda la enfermedad invasiva en todo el mundo.

Sólo las cepas encapsuladas son invasivas

Ciertas clonas explican la mayoría de los casos de enfermedad

La adhesión a las células del epitelio respiratorio está mediada por los pelos y las proteínas de la membrana externa. Ciertas evidencias sugieren que ésta es una compleja cascada reguladora que coordina la biosíntesis capsular y los factores de adherencia, los cuales actúan en colaboración para establecer al microbio dentro de los hospedadores susceptibles. Es posible observar que *H. influenzae* invade el espacio entre las células del epitelio respiratorio (**figura 31-3**) y vive por algún tiempo entre y debajo de ellas. Una vez que atraviesa la barrera mucosa, la cápsula antifagocítica confiere resistencia a los depósitos de C3b del mismo modo que ocurre con otras bacterias encapsuladas. Como sucede con *Neisseria* patógena, existe evidencia de que el LOS de *H. influenzae* puede proporcionar un efecto antifagocítico al enlazarse con componentes del hospedador, como el ácido siálico. La endotoxina de lipopolisacárido en la pared celular es tóxica para las células respiratorias ciliadas y cuando circula por el torrente sanguíneo, produce todas las características de la endotoxemia. ::: cápsulas y C3b, pág. 303

Los pelos y otras adhesinas se fijan a las células epiteliales

La invasión ocurre entre las células

La cápsula previene la fagocitosis

Enfermedad localizada

H. influenzae no encapsulado produce enfermedades en circunstancias en las que están atrapados en un sitio luminal adyacente a la flora respiratoria normal, como el oído medio, senos paranasales o bronquios (figura 31-2). En general, esto se asocia con algún com-

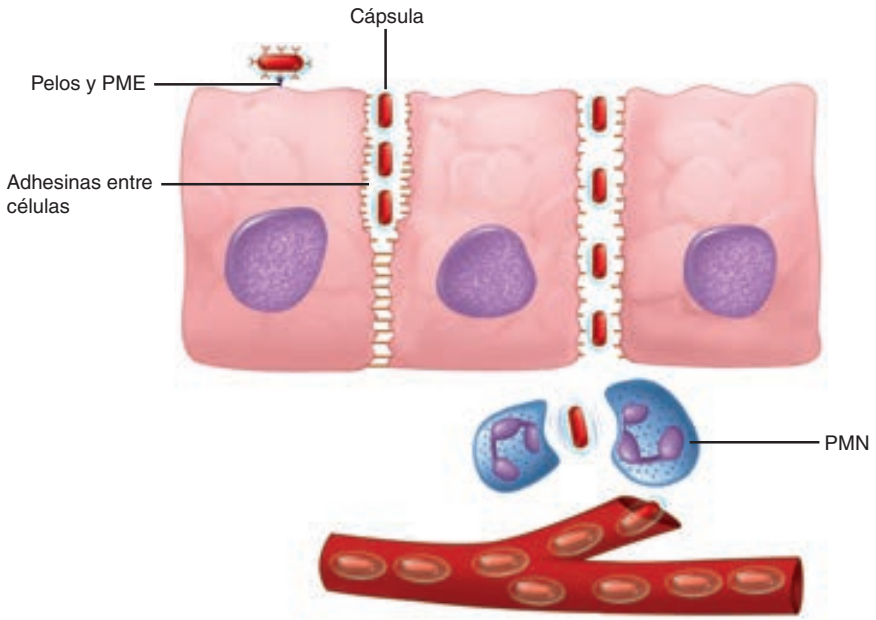


FIGURA 31-3. Enfermedad por *Haemophilus influenzae*, perspectiva celular. Los organismos se adhieren a las células epiteliales utilizando pelos y proteínas de la membrana externa (PME). La invasión ocurre entre las células por medio de la alteración de las moléculas de adhesión entre células. En la submucosa, la cápsula permite que las bacterias evadan la fagocitosis e ingresen al torrente sanguíneo. PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

promiso de los mecanismos normales de limpieza, provocado por una infección viral o un daño estructural. De manera consistente con su relativa prevalencia en las vías respiratorias, los organismos no susceptibles a tipificación representan más de 90% de los padecimientos localizados debidos a *H. influenzae*, en particular otitis media, sinusitis y exacerbaciones de bronquitis crónica. *H. influenzae* no localizado se adhiere a las células epiteliales del hospedador utilizando los pelos y las proteínas de su membrana externa.

Las bacterias atrapadas en el oído medio, senos paranasales y bronquios producen infecciones localizadas

La mayoría son cepas sin cápsula

La adherencia es a través de pelos y proteínas superficiales

INMUNIDAD

La inmunidad a las infecciones por Hib se ha asociado desde hace largo tiempo con la presencia de anticuerpos anticapsulares (PRP), que son bactericidas en presencia del complemento. En general, el lactante está protegido de manera pasiva por los anticuerpos que adquiere de la madre en los primeros meses de vida. Posteriormente, el anticuerpo adquirido en forma activa aumenta con la edad; para los 10 años de edad está presente en el suero de la mayoría de los niños. El nivel máximo de incidencia de infecciones por Hib en poblaciones no inmunizadas ocurre entre los 6 y 18 meses de vida, cuando es probable que no exista anticuerpo en el suero. Esta relación inversa entre infección y anticuerpo sérico es similar a la de *N. meningitidis* (vea la figura 30-4). La principal diferencia es que se obtiene una inmunidad sustancial por los anticuerpos dirigidos contra un solo tipo (Hib) en lugar de contra los múltiples inmunotipos de otras bacterias. De este modo, las infecciones sistémicas por *H. influenzae* (meningitis, epiglotitis, celulitis) son poco comunes en los adultos. Cuando llegan a desarrollarse dichas infecciones, el déficit inmunitario es el mismo que con los meningococos: falta de anticuerpos circulantes. ::: inmunidad meningocócica, pág. 410

El anticuerpo anticapsular es bactericida y protector

Las infecciones por Hib ocurren a edades en las que el anticuerpo está ausente

Como ocurre con otros polisacáridos, el PRP del Hib se comporta como un antígeno independiente de los linfocitos T y las respuestas de anticuerpos provenientes de inmunización son deficientes en niños menores a 18 meses de edad. No se obtienen respuestas secundarias significativas de los refuerzos. La conjugación de PRP con proteína aumenta en forma espectacular la inmunogenicidad al producir respuestas típicas dependientes de linfocitos T al tiempo que se conserva la especificidad para el PRP. ::: respuestas dependientes e independientes de linfocitos T, págs. 30-31

Las respuestas independientes de linfocitos T para el PRP son deficientes a edades menores a los 18 meses

La vacuna conjugada con proteínas produce respuesta de linfocitos T en los lactantes

Enfermedad por *H. influenzae*: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

De las principales infecciones agudas por Hib, la meningitis representa un poco más de 50% de los casos. Los casos restantes se distribuyen entre neumonía, epiglotitis, septicemia, celulitis y artritis séptica. Las cepas encapsuladas, incluyendo Hib, pueden causar infecciones localizadas, pero la mayoría de éstas se deben a *H. fluenzae* no encapsulado.

Meningitis

La meningitis por Hib sigue el mismo patrón que otras causas de meningitis bacteriana purulenta aguda (vea el capítulo 65). A menudo, la meningitis está precedida por signos y síntomas de una infección respiratoria superior, como faringitis, sinusitis u otitis media. Se desconoce si estas infecciones representan una infección viral predisponente o una invasión inicial del microorganismo. Con la misma frecuencia la meningitis está precedida de malestar leve, letargo, irritabilidad y fiebre. La mortalidad es de 3 a 6%, a pesar de

tratamiento apropiado, y cerca de un tercio de todos los sobrevivientes tienen secuelas neurológicas importantes.

La meningitis purulenta aguda puede ocurrir después de sinusitis u otitis media

La mortalidad y las secuelas neurológicas son significativas

Epiglotitis aguda

La epiglotitis aguda es una infección notable en la que la epiglotis se inflama y los tejidos circundantes obstruyen la vía aérea. El Hib es una de diversas causas. El inicio es repentino, con fiebre, inflamación de laringe, ronquera y, con frecuencia, tos apagada, con un progreso rápido a postración grave en el curso de 24 horas. Los niños afectados presentan disnea, estridor en la inspiración y retracción de las partes blandas del pecho con cada inspiración. El sello distintivo de la enfermedad es una epiglotis inflamada, tumefacta, de color rojo cereza, que sobresale hacia la vía respiratoria (**figura 31-4**) y que se puede visualizar por medio de radiografía lateral. Como en la meningitis, esta infección se considera una urgencia médica, con énfasis principal en el uso de antimicrobianos y el mantenimiento de una vía aérea permeable (traqueotomía o intubación endotraqueal). Las manipulaciones, incluyendo la exploración de rutina o los intentos por obtener una muestra de la laringe, pueden detonar un laringoespasmo fatal y obstrucción aguda.

La epiglotis inflamada, de color rojo cereza, y presencia de estridor son sus sellos distintivos

Se necesita mantener la vía aérea permeable

Celulitis y artritis

La presentación común de la celulitis por Hib es una inflamación de color azul rojizo y sensible en la mejilla o en las áreas periorbitales. En general se presenta con fiebre y un estado moderadamente tóxico y es posible que ocurra después de infección respiratoria superior u otitis media. La infección en las articulaciones comienza con fiebre, irritabilidad y signos locales de inflamación, con frecuencia en una sola articulación grande. En ocasiones, la artritis por *Haemophilus* es la causa de un conjunto más sutil de síntomas, en los que ocurre fiebre sin evidencia clínica obvia de compromiso articular. A menudo se presenta bacteriemia tanto en la celulitis como en la artritis.

En general la celulitis es facial

Se presenta compromiso de las articulaciones grandes

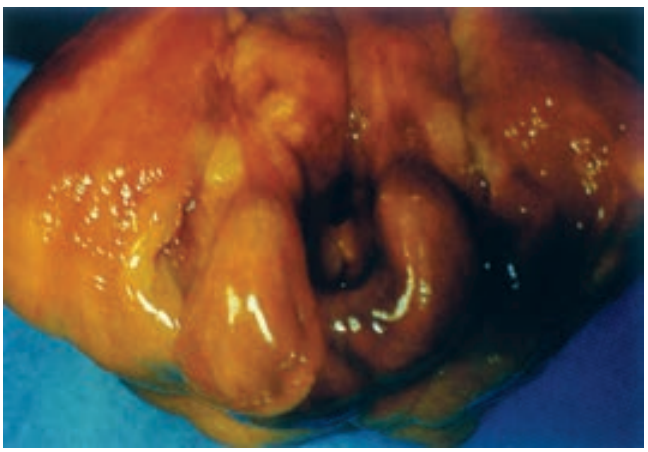


FIGURA 31-4. La epiglotis inflamada es característica de la epiglotitis aguda por *Haemophilus influenzae*. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Otras infecciones

H. influenzae es una causa importante de conjuntivitis, otitis media y sinusitis aguda y crónica. También es uno de los varios organismos respiratorios comunes que pueden causar o exacerbar una bronquitis crónica. La mayoría de las infecciones se deben a las cepas no encapsuladas y en general permanecen localizadas sin bacteriemia. La enfermedad puede ser aguda o crónica, dependiendo del sitio anatómico y de la patología subyacente. Por ejemplo, la otitis media es aguda y dolorosa debido al espacio estrecho y cerrado que está afectado, pero después del tratamiento con antimicrobianos y la reapertura de la trompa de Eustaquio, el padecimiento suele sanar sin dejar secuelas. La asociación de *H. influenzae* con la bronquitis crónica es más compleja. Existe evidencia de que este microorganismo y otras bacterias tienen un papel en las exacerbaciones inflamatorias, pero ha sido difícil probar una relación única de causa y efecto. La causa subyacente de la bronquitis se relaciona por lo general con daño crónico causado por factores como el tabaquismo. Es posible que la neumonía por *Haemophilus* sea consecuencia de organismos encapsulados o no encapsulados. Se ha observado que las cepas encapsuladas producen una enfermedad muy similar a la neumonía por neumococo; sin embargo, las cepas no encapsuladas también pueden causar neumonía, en particular en pacientes con bronquitis crónica.

Las cepas no encapsuladas son comunes en la otitis media, sinusitis y bronquitis

La neumonía se relaciona con daño subyacente

DIAGNÓSTICO

La combinación de datos clínicos y de un frotis típico con tinción de Gram es suficiente en general para hacer un diagnóstico presuntivo de infección por *Haemophilus*. Las diminutas células tienen por lo común una apariencia uniforme, excepto en el líquido cefalorraquídeo, donde algunas pueden tener una longitud bastante mayor (figura 31-1). El diagnóstico debe confirmarse mediante aislamiento del organismo en el sitio de infección o en la sangre. Los cultivos sanguíneos son de particular utilidad en infecciones sistémicas por *H. influenzae* porque a menudo es difícil obtener directamente una muestra adecuada en el sitio de infección. En términos bacteriológicos, los cocobacilos gramnegativos pequeños que crecen en agar chocolate, pero no en agar sangre, son una fuerte indicación de *Haemophilus*. La confirmación y determinación de la especie dependen de la demostración del requerimiento de hematina (factor X), NAD (factor V), pruebas bioquímicas, o todos los anteriores. La determinación del serotipo es innecesaria para los propósitos clínicos, pero es importante en estudios epidemiológicos y sobre vacunas.

Los cultivos en sangre son útiles en las infecciones sistémicas

La demostración del requerimiento de los factores X y V define la especie

TRATAMIENTO

Con frecuencia *H. influenzae* es susceptible *in vitro* a la ampicilina y amoxicilina, y por lo general es susceptible a las cefalosporinas más nuevas, tetraciclina, aminoglucósidos y sulfonamidas. Es

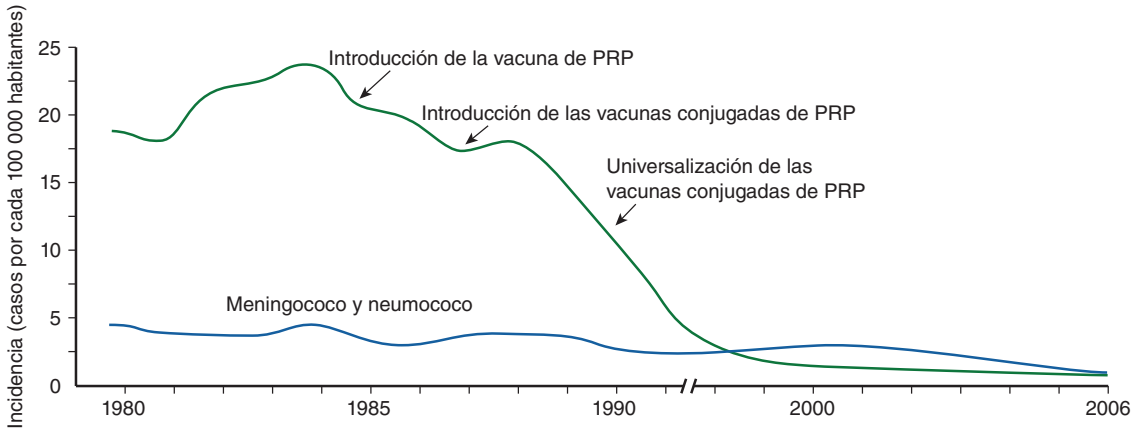


FIGURA 31-5. Esta figura presenta la disminución en meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) asociada con la introducción de las nuevas vacunas. Nótese también el estado constante de las otras causas principales de meningitis infantil. No aumentaron para "llenar la brecha" ni incrementaron las enfermedades invasivas por *H. influenzae* causadas por otras cepas.

menos susceptible a otras penicilinas y a la eritromicina. Desde el decenio de 1970-1979, el tratamiento de las infecciones sistémicas se ha complicado con el surgimiento de resistencias que siguen un patrón similar al de *Neisseria gonorrhoeae*. El principal mecanismo es la producción de una betalactamasa idéntica a la encontrada en *Escherichia coli*. La frecuencia de cepas productoras de betalactamasa varía entre 5 y 50% en diferentes áreas geográficas. También existen cepas resistentes a la ampicilina debido a alteraciones en el sitio de unión de la transpeptidasa, pero son menos comunes. La práctica actual consiste en iniciar un tratamiento empírico con cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, cefotaxima) que pueden cambiarse por ampicilina si las pruebas de susceptibilidad indican que la cepa infecciosa es sensible.

Las cepas resistentes a la ampicilina producen betalactamasas

Las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento inicial

PREVENCIÓN

Las vacunas con PRP purificado aparecieron en 1985; no obstante, debido a la respuesta inmunitaria típicamente deficiente de los lactantes a los antígenos polisacáridos, su uso se limitó a niños de 24 meses de edad en adelante. Debido a que la inmunización a esta edad pasa por alto al grupo más susceptible a la enfermedad invasiva por Hib, se necesitó de una nueva estrategia de vacunación para incluir una mejoría en la estimulación de las respuestas inmunitarias dependientes de linfocitos T en los lactantes. Para lograrlo, se desarrollaron las primeras vacunas conjugadas con proteína al enlazar el PRP con proteínas derivadas de bacterias (toxoide diftérico, proteína de la membrana externa de *N. meningitidis*). Las primeras vacunas conjugadas de PRP-proteína obtuvieron autorización en 1989; para finales de 1990 se les recomendaba para la inmunización universal en niños desde los dos meses de edad. Como se ilustra en la **figura 31-5**, el impacto ha sido espectacular. Esta reducción de 99% en lo que alguna vez fue una de las enfermedades más temibles de la infancia es uno de los mayores logros en la historia médica. Por fortuna, la reducción en la infección por Hib no se ha acompañado de una elevación compensatoria en los números de casos por *Haemophilus* de otros tipos o en las otras causas de meningitis aguda purulenta. Un hallazgo concomitante inesperado ha sido un descenso notable en las tasas de colonización por *H. influenzae* en poblaciones inmunizadas. Bajo la dirección de la Organización Mundial de la Salud, se han emprendido esfuerzos gubernamentales y filantrópicos, como los realizados por la Fundación Bill and Melinda Gates, para implementar la inmunización con Hib en niños de todo el mundo.

La vacuna de PRP pasaba por alto la edad en la que existe un máximo de casos

La vacuna conjugada de PRP con proteínas bacterianas estimula los linfocitos T

La reducción espectacular en enfermedad por Hib se ha sostenido

Como ocurre con *Neisseria meningitidis*, la quimioprofilaxis con rifampicina está indicada para los contactos cercanos no inmunizados. Esto incluye a niños y adultos cuando hay en la familia un niño que no ha recibido un curso completo de vacuna conjugada de Hib.

Está indicada la profilaxis con rifampicina

Haemophilus ducreyi

H. ducreyi causa chancroide, una causa común de úlceras genitales en África, Sudeste Asiático, India y América Latina. Los brotes ocasionales en América del Norte se han asociado con más frecuencia al intercambio de sexo por drogas o dinero. La lesión típica es una pápula sensible en los genitales que avanza hasta una úlcera dolorosa con márgenes definidos (**figura 31-6**). Es posible que se desarrollen lesiones satélite debido a autoinfección y es común la linfadenitis regional. En general, el periodo de incubación es breve (2 a 5 días). La falta de induración alrededor de la úlcera ha causado que la lesión primaria se denomine "chancro suave" para distinguirla del chancro sifilítico primario, que en forma típica está indurado y es indoloro. La presencia de úlceras genitales abiertas causadas por *H. ducreyi* aumenta en gran medida el riesgo de transmisión de VIH, ya sea por convertirse en un puerto de entrada o por el reclutamiento de linfocitos T CD4+ al sitio. Esto quizá contribuya al contagio heterosexual del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el continente africano, donde el chancroide es común. Los factores candidatos para la virulencia de *H. ducreyi* son sus pelos y una proteína de la membrana externa (DsrA), que intervienen en la adhesión a las células epiteliales y la resistencia a la des-

FIGURA 31-6. Chancroide. Estas úlceras peneanas son causadas por *Haemophilus ducreyi*. En contraste con las úlceras sifilíticas, éstas son suaves y dolorosas. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

trucción mediada por el complemento. Una aparente carencia de inmunidad puede deberse a la acción de una toxina (toxina distensora citoletal) en los linfocitos T.
El chancro suave es una úlcera genital con lesiones satélite
Quizá contribuya al contagio de SIDA en África

El diagnóstico específico de infección por *H. ducreyi* es difícil. Aunque el organismo crece en agar chocolate, lo hace con mucha lentitud y los otros organismos de la flora genital suelen acaparar las placas. La incorporación de antibióticos (generalmente vancomicina) en el agar soluciona este problema, pero pocos laboratorios en EUA tienen la posibilidad de utilizar este medio. El chancroide se trata de manera eficaz con azitromicina, ceftriaxona, ciprofloxacino o eritromicina. Los condones son efectivos para bloquear la transmisión.
El cultivo requiere un medio selectivo

BORDETELLA

El género *Bordetella* contiene varias especies. *B. pertussis* es, con mucho, la más importante debido a que es la causa de la clásica tos ferina. La homología del ácido nucleico y otros análisis indican que *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* tienen suficientes semejanzas con *B. pertussis* como para considerarlas variantes de la misma especie. En ocasiones, *B. parapertussis* causa un padecimiento similar a la tos ferina, pero más leve. Esto quizá se debe a que no produce toxina tosferínica aunque tenga una copa inactiva del gen de la toxina. Lo que resta de esta sección se dedica en forma exclusiva a *B. pertussis*.
Las especies similares a *B. pertussis* no causan tos ferina clásica

Bordetella pertussis

Bacteriología

CRECIMIENTO Y ESTRUCTURA

B. pertussis es diminuta (0.5 a 1.0 µm). Este cocobacilo gramnegativo es morfológicamente muy parecido a *Haemophilus*. Su cultivo requiere de un medio especial con suplementos nutritivos (nicotinamida), aditivos (carbón vegetal) para neutralizar el efecto inhibidor de los compuestos en los medios bacteriológicos estándar, y antibióticos para inhibir otra flora respiratoria. En las mejores condiciones, el desarrollo sigue siendo lento, ya que requiere de 3 a 7 días para su aislamiento. Asimismo, este microorganismo es muy susceptible a los cambios ambientales y sólo sobrevive de manera breve fuera de las vías respiratorias humanas.
Es similar en términos morfológicos a *Haemophilus*
Requiere nicotinamida por su lento crecimiento

La pared celular de *B. pertussis* tiene la estructura típica de las bacterias gramnegativas, aunque el lipopolisacárido de la membrana externa difiere en forma significativa en cuanto a estructura y actividad biológica con respecto al de las enterobacterias. La superficie exhibe una proteína tipo bastón llamada **hemaglutinina filamentosa** (**FHA**) debido a su capacidad para unirse con los eritrocitos y aglutinarlos. La FHA tiene fuertes cualidades de adherencia debido a dominios en su estructura que interactúan con la secuencia de aminoácidos (arginina, glicina, ácido aspártico) presente en las integrinas, células epiteliales y macrófagos del hospedador. Además de sus funciones en la adherencia, la FHA también estimula la liberación de citocinas e interfiere con las respuestas inmunitarias T_H1. La superficie de la bacteria también contiene otras estructuras adhesivas que incluyen **pelos** y una proteína de la membrana externa llamada **pertactina**.
La FHA fija secuencias de aminoácidos encontradas en las células del hospedador
Los pelos y la pertactina son adhesinas

PRODUCTOS EXTRACELULARES

Toxina tosferínica

La toxina tosferínica (PT) es el principal factor de virulencia de *B. pertussis*. Es una toxina A-B producida a partir de un solo operón como una subunidad enzimática y cinco subunidades de fijación que se ensamblan en la toxina completa sobre la superficie de la bacteria. Las subunidades fijadoras median la unión de la toxina con las fracciones de carbohidratos en la superficie de la célula hospedadora. Entonces, la subunidad enzimática se internaliza y modifica la proteína G por ribosilación de ADP, con lo cual se afecta la actividad de la adenilato ciclasa. A diferencia de la toxina del cólera, que en esencia mantiene "encendida" la actividad de la ciclasa, la toxina tosferínica congela el lado contrario del circuito regulador e inutiliza la capacidad de la célula hospedadora para desactivar la acción de la ciclasa. Con esta modificación de la proteína G se alteran múltiples vías de señalización intracelular. Entre los resultados de esta acción están la linfocitosis, insulinemia y sensibilización a la histamina. ::: toxinas A-B, p. 305
La toxina A-B modifica a la proteína G por ribosilación de ADP
Se alteran la adenilato ciclasa y la regulación celular

Otras toxinas

Otra potente toxina, una **adenilato ciclasa** (**AC**) formadora de poros, ingresa en las células hospedadoras y cataliza la conversión del ATP celular en AMP cíclico a niveles muy por encima de lo que puede lograrse mediante los mecanismos normales. Esta actividad interfiere con la señalización celular, quimiotaxis, generación de superóxido y función microbicida de las células efectoras inmunita-

rias, incluyendo los leucocitos polimorfonucleares y monocitos. También puede inducir muerte celular programada (apoptosis). La **citotoxina traqueal** (**TCT**) es un monómero de peptidoglucano de *B. pertussis* generado durante la síntesis de la pared celular. Los fragmentos se liberan al ambiente debido a la multiplicación de las células bacterianas, ya que *B. pertussis* carece de los mecanismos para reciclar estos monómeros que están presentes en las otras bacterias. La citotoxina traqueal es directamente tóxica para las células ciliadas del epitelio de la tráquea, lo cual provoca su extrusión de la mucosa y finalmente su muerte. Esto tiene poco o ningún efecto sobre las células no ciliadas.

La adenilato ciclasa de la bacteria altera el funcionamiento celular inmunitario

Los fragmentos de peptidoglucano lesionan a las células ciliadas de la tráquea

Tos ferina (tos convulsa)

CÁPSULA CLÍNICA

La tos ferina es una enfermedad prolongada causada por las toxinas producidas por la bacteria *B. pertussis* que se adhiere a los cilios de las células del epitelio respiratorio. Progresa por etapas durante muchas semanas, comenzando con rinorrea (flujo nasal) que evoluciona hasta una tos persistente que provoca el vómito y que dura semanas. El nombre "tos ferina" proviene del "aullido" respiratorio que pareciera al de una fiera y que presentan los niños después de sufrir una agotadora serie de toses paroxísticas.

EPIDEMIOLOGÍA

B. pertussis se propaga por medio de núcleos goticulares aerotransportados y se ubica en el árbol traqueobronquial. Es sumamente contagiosa e infecta a más de 90% de las personas susceptibles expuestas. El contagio secundario en familias, escuelas y hospitales es rápido. En forma esporádica ocurren epidemias, pero no tiene un fuerte patrón estacional. *B. pertussis* es un patógeno estrictamente humano. No se le encuentra en animales y sobrevive con dificultades en el ambiente. Los portadores asintomáticos son poco comunes, excepto en situaciones de brotes. La introducción de la inmunización en el decenio de 1940-1949 redujo en forma notable la enfermedad, pero los brotes persisten en ciclos de 3 a 5 años. En las poblaciones en las que disminuyeron las tasas de inmunización como resultado de preocupación sobre reacciones febriles hacia la vacuna original contra la tos ferina ocurrieron grandes brotes.

Es muy contagiosa y su propagación es por medio de núcleos goticulares aerotransportados

La inmunización reduce la enfermedad, pero sigue habiendo brotes

La inmunización también produjo un cambio en la distribución por edad de los casos residuales. Cuando antes era una enfermedad de infantes y niños pequeños, la tos ferina comenzó a presentarse en lactantes y adultos a partir del final de la adolescencia. Se considera que esto se debe a la duración relativamente breve (10 a 12 años) de la inmunidad que confiere la vacuna. Dichos adultos son susceptibles si se exponen, pero en general presentan formas más leves de la enfermedad, que a menudo no se reconocen como tos ferina. Estos adultos desconocedores de que tienen la enfermedad son la principal fuente de brotes en poblaciones muy susceptibles, como los lactantes. En la época anterior a la vacunación, en general los recién nacidos recibían de manera transplacentaria de sus madres la IgG estimulada por la exposición a la constante circulación de la bacteria en los niños. En una población vacunada cuya inmunidad se va desvaneciendo, este anticuerpo ha descendido por debajo de los niveles de protección para cuando se llega a la edad reproductiva. En un cruel giro del destino, los lactantes son quienes tienen la enfermedad más grave. Más de 70% de los casos fatales ocurren en niños menores de un año. La estrategia actual es revertir esta tendencia administrando dosis de refuerzo de la vacuna en una época posterior de la vida (vea Prevención).

La enfermedad atípica en el adulto facilita el contagio

Los lactantes tienen la mortalidad más elevada

La declinación de la inmunidad necesita refuerzo

PATOGÉNESIS

Cuando se introduce en las vías respiratorias, *B. pertussis* tiene un tropismo notable por el epitelio bronquial ciliado y se adhiere a los cilios mismos. Esta adherencia está mediada por FHA, pelos, pertactina y las subunidades de enlace de la PT. Una vez fijada, la bacteria inmoviliza los cilios y comienza una secuencia en la que las células ciliadas se destruyen y sobresalen en forma progresiva del borde epitelial (**figuras 31-7** y **31-8**). Este daño local es producido principalmente por la acción de la citotoxina traqueal. En última instancia se produce un epitelio desprovisto de la cubierta ciliar que es necesaria para eliminar la materia extraña de las vías aéreas inferiores. La tos persistente es el correlato clínico de este déficit. Aunque en los bronquios se produce una considerable inflamación y exudado locales, *B. pertussis* no invade en forma directa las células de las vías respiratorias o se propaga a los tejidos profundos.

La adhesión a los cilios proporciona el sitio para la producción de toxina

La mucosa queda desprovista de las células ciliadas

Factores de virulencia

Además de los efectos locales sobre el epitelio bronquial, otros factores de virulencia de *B. pertussis* contribuyen de diversos modos a la enfermedad. La acción combinada de PT y AC sobre los neutrófilos, macrófagos y linfocitos crea parálisis e incluso la muerte de estas células efectoras cruciales del sistema inmunitario. Muchas de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, como linfocitosis, sensibilización a la histamina y secreción de insulina se deben a la acción de la PT circulante que se absorbe en el sitio principal de infección. El efecto biológico específico depende de cuánta de la alteración causada por la PT sobre la regulación de la proteína G se manifiesta en el tipo de célula hospedadora al que llega la toxina. La tos ferina es el resultado del envío bien organizado de toxinas y factores adhesivos que lleva *B. pertussis* a las células hospedadoras en sitios locales y distantes para producir una enfermedad que persiste por varias semanas.

La PT y la adenilato ciclasa atacan a las células inmunitarias

La PT absorbida actúa sobre múltiples sitios celulares

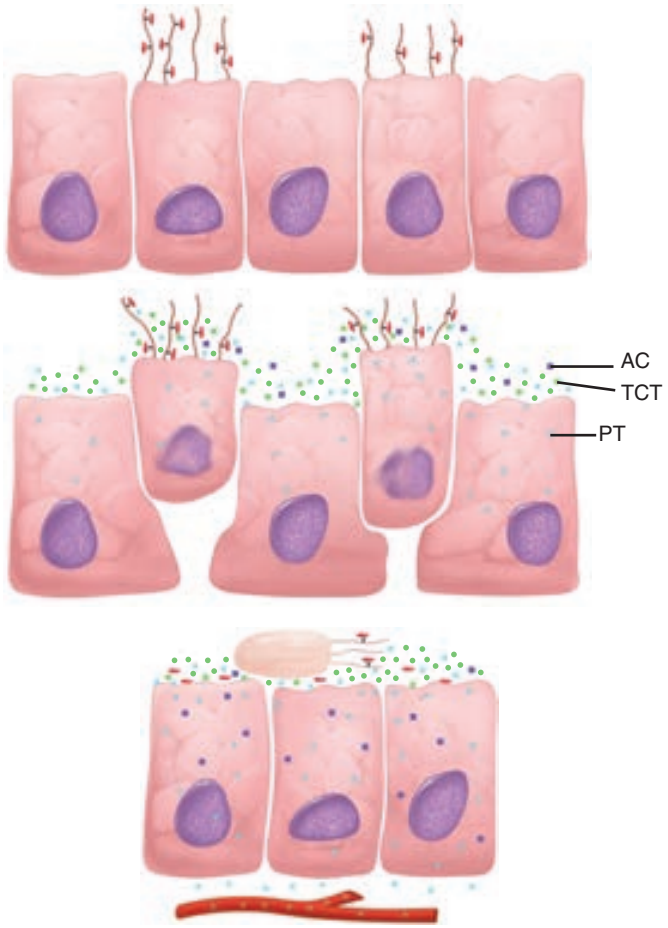


FIGURA 31-7. Tos ferina, perspectiva celular. (*Parte superior*) *Bordetella pertussis* se fija a los cilios de las células en el epitelio respiratorio. La adhesión está mediada por pelos, hemaglutinina filamentosa y pertactina. (*Parte media*) Los sistemas de regulación inician la producción de toxina tosferínica (PT) y adenilato ciclasa (AC), que lesionan a las células y provocan que empiecen a salirse de su sitio. El daño adicional se debe a fragmentos de peptidoglucano de citotoxina traqueal (TCT). (*Parte inferior*) Las células ciliadas se destruyen, dejando una mucosa desnuda sin cilios protectores. La PT se absorbe dentro del torrente sanguíneo para actuar en el resto del cuerpo.

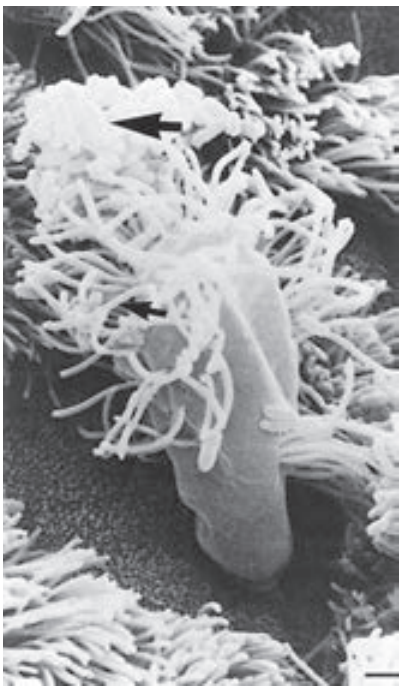


FIGURA 31-8. Cultivo traqueal 72 horas después de la infección con *Bordetella pertussis*. Las bacterias se han adherido a los cilios de algunas células y las han matado. Estas células parecidas a globos que tienen bacterias adheridas brotan del epitelio. La flecha grande muestra *Bordetella* y la flecha pequeña indica los cilios. Note el fondo de células ciliadas no infectadas y el epitelio desnudo donde permanecen las células no ciliadas. (Reproducida con autorización de Muse KE, Collier AM, Baseman JB. J Infec Dis 136:768-777. Figura 3, derechos reservados 1977 de la University of Chicago, editor.)

Regulación genética de la patogenicidad

La manera en que *B. pertussis* despliega su repertorio de genes de virulencia es un modelo del control de la patogenicidad bacteriana. *B. pertussis* regula la síntesis de PT, AC, FHA, pelos y muchos otros genes a través de *loci* genéticos que controlan la expresión de, cuando menos, 20 genes cromosómicos no relacionados al nivel transcripcional. La expresión se modula en un sistema bicompartimental de acuerdo con los cambios en parámetros ambientales específicos, incluyendo temperatura. La introducción de factores de virulencia en *B. pertussis* es secuencial, donde la expresión de adhesina (FHA y pelos) antecede a la expresión de los factores implicados en el daño tisular (PT, AC). Se piensa que las respuestas finamente perfeccionadas de los factores de virulencia de esta bacteria ante los cambios en temperatura y condiciones iónicas tienen una función en la patogénesis de la infección y ayudan al microorganismo a adaptarse de un modo gradual a las diversas condiciones locales dentro de las vías respiratorias humanas. Los detalles sobre los mecanismos genéticos implicados se analizan en el capítulo 22 y en la figura 22-8.

::: regulación de la virulencia de la tos ferina, pág. 308

Múltiples genes de virulencia responden a cambios iónicos y de temperatura

Los genes de virulencia están regulados por un modelo bicompartimental

Los factores de adherencia anteceden a los productos dañinos

INMUNIDAD

Aunque se producen anticuerpos de IgG contra la PT, pelos y pertactina durante el curso de la infección natural y derivados de la inmunización, no tiene larga duración y aún no se entiende bien su función en la inmunidad. La inmunidad adquirida en forma natural no dura toda la vida, aunque los segundos ataques, cuando se reconocen, tienden a ser leves.

La inmunidad no es a largo plazo

Tos ferina: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Después de un periodo de incubación de 7 a 10 días, la tos ferina sigue un curso prolongado consistente en tres etapas superpuestas:

(1) catarral, (2) paroxística y (3) convaleciente. En la etapa catarral, la principal característica es una rinorrea profusa y mucoide que persiste por 1 a 2 semanas. También es posible que se presenten síntomas inespecíficos como malestar, fiebre, estornudos y anorexia. La enfermedad está en su fase más comunicable en esta etapa, debido a los grandes números de organismos presentes en la nasofaringe y en las secreciones mucoides.

La fase catarral es la más comunicable

La fase de tos paroxística permanece durante semanas

La aparición de tos persistente señala la transición de la etapa catarral a la de tos paroxística. En ese momento, los episodios de paroxismos de tos ocurren hasta 50 veces diarias durante 2 a 4 semanas. Después de una serie de accesos, se presenta el aullido inspiratorio característico a medida que el aire ingresa con rapidez a través de una epiglotis reducida. Es frecuente que después del aullido ocurra vómito. La combinación de secreciones mucoides, tos convulsiva y vómito producen un niño abatido y agotado que apenas es capaz de respirar. Es posible que después de tales episodios ocurra apnea, en particular en los lactantes. La linfocitosis notable alcanza su nivel máximo en esta etapa, con conteo absoluto de linfocitos de hasta 40 000/mm^3.

El aullido respiratorio y la tos pueden conducir a apnea

Existe una notable linfocitosis

Durante la fase de convalecencia, que dura de 3 a 4 semanas, la frecuencia e intensidad de la tos paroxística y de otros aspectos de la enfermedad se desvanecen en forma gradual. Las personas con inmunidad parcial y los lactantes menores de seis meses quizá no muestren todas las características típicas de la tos ferina. En general se observa cierta evolución que sigue las tres etapas, pero quizá no se presenten la tos paroxística y la linfocitosis.

En la fase de convalecencia los síntomas desaparecen en forma gradual

La complicación más común de la tos ferina es la neumonía causada por una sobreinfección por un organismo adicional como *Streptococcus pneumoniae*. También es común la atelectasia que quizá sólo se reconozca por medio de examen radiológico. Otras complicaciones, incluyendo convulsiones y hemorragia subconjuntival o cerebral, se relacionan con los efectos de presión venosa de la tos paroxística y por la anoxia provocada por problemas de respiración y crisis de apnea.

La atelectasia y la sobreinfección son las principales complicaciones

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tos ferina debe confirmarse por aislamiento de *B. pertussis* de secreciones o frotis nasofaríngeos. Los frotis tomados de la laringe no son adecuados debido a que los cilios a los que se adhiere el microorganismo no se encuentran allí. Las muestras obtenidas al inicio en el curso de la enfermedad (durante la etapa catarral o al principio de la etapa paroxística) tienen la mayor probabilidad de aislamiento exitoso. Por desgracia, con frecuencia no se considera el diagnóstico hasta que la tos paroxística ha estado presente durante algún tiempo y el número de bacterias ha disminuido en forma considerable. Las muestras nasofaríngeas se colocan en un medio especial de agar sangre y carbón vegetal que se vuelve selectivo al añadir una cefalosporina. Esto permite aislar esta bacteria de lento crecimiento en presencia de los miembros de más rápido desarrollo que pertenecen a la flora normal del aparato respiratorio superior. Las colonias características aparecen después de 3 a 7 días de incubación y se asemejan más a diminutas gotas de mercurio. Se requieren métodos inmunológicos (aglutinación, inmunofluorescencia) para la identificación específica.

Los frotis nasofaríngeos se siembran en placas de agar sangre con carbón vegetal

Los organismos a menudo ya no están después de la fase paroxística

La técnica de anticuerpos fluorescentes directos (DFA) se ha aplicado con éxito a los frotis nasofaríngeos para el rápido diagnóstico de tos ferina. La DFA es de particular utilidad en la tos ferina debido a los muchos días que se requieren para los resultados del cultivo. Debido a que la sensibilidad y especificidad de la DFA pueden variar según la calidad de los reagentes, de ser posible estos resultados siempre deberían confirmarse mediante cultivos. Se han desarrollado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos que muestran posibilidades de ser muy sensibles, pero aún no son prácticas para la mayoría de los laboratorios. Las pruebas serológicas se utilizan en forma general para estudios epidemiológicos, pero no para el diagnóstico de casos clínicos individuales. ::: DFA, pág. 55

La DFA permite un diagnóstico rápido

TRATAMIENTO

Una vez que se ha llegado a la fase de tos paroxística, el tratamiento de la tos ferina es principalmente de sostén. El tratamiento con antimicrobianos es útil en las primeras etapas y para limitar el contagio de otros individuos susceptibles. De los diversos antimicrobianos activos *in vitro* contra *B. pertussis*, se prefiere el uso de macrólidos. De ellos, la eritromicina cuenta con la mayor experiencia en cuanto a demostrar eficacia clínica y relativa falta de toxicidad.

La eritromicina es la más eficaz en la fase catarral

PREVENCIÓN

La inmunización activa es el principal método para la prevención de la tos ferina. La vacuna original, que produjo una notable reducción en la enfermedad, se preparaba a partir de suspensiones con las células completas inactivadas y se administraba junto con los toxoides de difteria y tétanos como vacuna DTP. La eficacia indudable de esta vacuna estaba opacada por una elevada tasa de efectos secundarios debidos a la naturaleza burda de la preparación con células íntegras. Estos efectos incluían inflamación local, fiebre y, en raras ocasiones, convulsiones febriles. Aunque nunca se demostró en forma consistente una asociación entre las secuelas neurológicas permanentes y la inmunización contra la tos ferina, hubo quienes afirmaron que la vacuna era peor que la enfermedad. Esto condujo al desarrollo de las vacunas acelulares, con base en el conocimiento sobre la patogénesis de la tos ferina. Estas vacunas contienen factores de virulencia purificados que se obtienen de preparaciones de células enteras inactivadas cuando es apropiado. Otra estrategia para las vacunas consiste en producir los componentes recombinantes, sometidos a modificación genética para producir inmunidad pero que no son tóxicos.

La vacuna con células completas era eficaz, pero tenía efectos secundarios

Las vacunas acelulares son preparaciones purificadas

Las múltiples vacunas acelulares tienen diferentes combinaciones de factores de virulencia. Todas contienen PT y FHA y algunas incluyen pertactina o pelos (los fabricantes de vacunas emplean el

término fimbrias). En la actualidad ya se ha establecido la eficacia de estas vacunas y todas tienen efectos secundarios mucho menos frecuentes en comparación con los preparados anteriores. En combinación con los toxoides diftérico y tetánico, ahora han reemplazado a la DTP de células enteras como DTaP (la "a" significa acelular). Actualmente se recomienda esta vacuna para la inmunización primaria completa (a los 2, 4 y 6 meses) y refuerzos (a los 15 a 18 meses, 4 a 6 años). Para las inmunizaciones de refuerzo, se recomienda el uso de vacunas que combinan el toxoide tetánico con dosis menores de los componentes de difteria y tos ferina (Tdap) cada 10 años a partir de los 11 años de edad.

Las vacunas incluyen PT, FHA y factores de virulencia

La DTaP ha reemplazado a la DTP

ESTUDIO DE CASO

UN LACTANTE CON TOS Y ASFIXIA

Un lactante varón nacido en forma prematura permanecía en la unidad de terapia intensiva pediátrica a los 12 días de edad. En la octava noche comenzó a exhibir una tos repetitiva, que progresó a un estado en el que se enrojecía, se asfixiaba y se esforzaba por respirar. A veces, los episodios estaban seguidos de vómito. Para el décimo día sufría apnea y ya requería asistencia respiratoria. La exploración física mostró un pulso de 160 lpm y frecuencia respiratoria de 72/min (ambos excesivamente elevados). La radiografía de tórax mostraba que sus pulmones estaban despejados. No había evidencia de anormalidades en la tráquea. El resultado de la cuenta de leucocitos fue de 15 500/mm^3 con 70% de linfocitos.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de los datos del paciente es más particular de la tos ferina?

A. Tos
B. Apnea
C. Vómito
D. Leucocitosis
E. Linfocitosis

■ ¿Cuál de los siguientes métodos daría la confirmación más rápida de un diagnóstico de tos ferina?

A. Cultivo laríngeo
B. Cultivo nasofaríngeo
C. Prueba de anticuerpos fluorescentes directos del frotis nasofaríngeo
D. Prueba de anticuerpos fluorescentes directos del frotis de la laringe
E. Serología para *B. pertussis*

■ ¿Cuál es la fuente más probable de la infección de este niño?

A. Hermano
B. Padre
C. Ambiente en la sala de partos
D. Portación de trabajador médico
E. Trabajador médico con la enfermedad

RESPUESTAS

1(D), **2**(C), **3**(E)

CAPÍTULO 32

Vibrio, Campylobacter y Helicobacter

Vertido estoy, como el agua, y todos mis huesos desarticulados: mi corazón es como cera; derretido está entre mis vísceras.

—La Biblia: *Salmos* 22:14

Este grupo de bacilos gramnegativos incluye a *Vibrio cholerae*, causante del cólera, una de las primeras enfermedades infecciosas demostradas, así como a dos organismos noveles incriminados como patógenos a finales del siglo XX (**cuadro 32-1**). La enfermedad por úlcera péptica que ahora se sabe es ocasionada por *Helicobacter pylori* se había achacado por años al estrés y a las alteraciones en la secreción de ácidos gástricos. *Campylobacter jejuni* es una de las causas más comunes de diarrea en prácticamente todos los países del mundo. El cólera ha presentado un resurgimiento en décadas recientes, propagándose desde su histórica localización asiática a América, incluyendo las costas de EUA.

VIBRIO

Vibrio son bacilos gramnegativos curvados (**figura 32-1**) que comúnmente se encuentran en el agua de mar. Las células pueden conectarse extremo a extremo, generando formas en S y espirales. Son extremadamente móviles y tienen un solo flagelo polar, no forman esporas, son oxidasa-positivas y pueden desarrollarse bajo condiciones aerobias o anaerobias. La estructura de la envoltura celular es similar a la de otras bacterias gramnegativas. *Vibrio cholerae* es el prototipo ocasionador de una diarrea con pérdida de agua conocida como **cólera**. Otras especies que causan diarrea, infecciones en heridas y, rara vez, infecciones sistémicas, se listan en el **cuadro 32-2**.

Bacilos curvos que se mueven con rapidez encontrados en el agua de mar

VIBRIO CHOLERAE

Bacteriología

DESARROLLO Y ESTRUCTURA

V. cholerae tiene una baja tolerancia al ácido, pero crece bajo condiciones alcalinas (pH 8.0 a 9.5) que inhiben a muchas otras bacterias gramnegativas. Se distingue de los demás *Vibrio* por sus reacciones bioquímicas, estructura antigénica lipopolisacárida (LPS) O y por su producción de la toxina del cólera (TC). Existen más de 150 serotipos antigénicos O, sólo dos de los cuales (O1 y O139) causan el cólera. El biogrupo El Tor de *V. cholerae*, una variante de O1, es un biotipo de la cepa clásica. Las cepas O139 se asemejan fenotípicamente a las cepas El Tor O1. *V. cholerae* posee largos pelos filamentosos que forman haces sobre la superficie bacteriana y que pertenecen a una familia de pelos cuya estructura química es similar a las de los gonococos y de numerosos otros patógenos bacterianos. Todas las cepas capaces de causar el cólera producen un factor de colonización denominado pelo corregulado por toxina (PCT) a causa de que su expresión se regula junto con la de la TC.

Desarrollo preferente en condiciones alcalinas más que ácidas
El cólera se limita a los serotipos O1 y O139
El serotipo O139 es encapsulado

TOXINA DEL CÓLERA

La estructura y mecanismo de acción de la TC se han estudiado de manera exhaustiva (**figura 32-2**). La TC es una toxina ADP-ribosilante tipo A-B. Su molécula es un agregado de múltiples cadenas de polipéptidos organizadas en dos subunidades tóxicas (A1, A2) y cinco unidades de fijación (B). Las unidades B se fijan al receptor GM1-ganglósido que se encuentra sobre la superficie de muchos tipos de células. Una vez fijada, la subunidad A1 se libera de la molécula de toxina mediante la reducción del enlace disulfúrico que la une a la subunidad A2 e ingresa en la célula por translocación. Dentro de la célula ejerce su efecto sobre el sistema adenilciclasa asociado con la membrana sobre la superficie de la membrana basolateral. El blanco de la subunidad tóxica A1 es una proteína nucleótida de guanina (G), Gsα, que regula la activación del sistema adenilciclasa. La TC cataliza la ADP ribosilación de la proteína G, haciéndola incapaz de disociarse del complejo activo de la adenilciclasa. Esto ocasiona la activación persistente de la adenilciclasa intracelular que, a su vez, estimula la conversión del trifosfato de adenosina en 3′, 5′-monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). El

CUADRO 32-1 Características de *Vibrio*, *Campylobacter* y *Helicobacter*[a]

	BACTERIOLOGÍA		PATOGÉNESIS			
ORGANISMO	**DESARROLLO**	**UREASA**	**EPIDEMIOLOGÍA**	**ADHERENCIA**	**TOXINAS**	**ENFERMEDAD**
Vibrio cholerae	Facultativo	–	Fecal-oral, transportado por agua, pandemias	Proteína superficial,[b] pelos	TC[c]	Diarrea acuosa (cólera)
Campylobacter jejuni	Microaerófilo	–	Animales, leche no pasteurizada	Desconocida[d]	Desconocidas[e]	Disentería, diarrea acuosa
Helicobacter pylori	Microaerófilo	+	Secreciones gástricas humanas	PME[f]	VacA,[g] ureasa, Cag[h]	Gastritis crónica, úlceras, adenocarcinoma, linfoma

[a] Todos son bacilos gramnegativos curvados morfológicamente similares.
[b] La proteína de la superficie es capaz de fijarse a la quitina y a los intestinos humanos.
[c] Toxina del cólera.
[d] Lipooligosacárido, flagelina, proteína principal de la membrana externa (PPME) y proteína CadF fijadora de fibronectina son adherencias potenciales.
[e] La toxina citoletal-distensora es una toxina potencial.
[f] PME, proteínas de membrana externa (BabA, SabA, AlpA, AlpB, HopZ).
[g] Citotoxina vacuolante.
[h] Técnicamente no es una toxina, pero Cag se asocia de manera poderosa con la virulencia.

efecto neto es una acumulación excesiva de cAMP en la membrana celular, lo que ocasiona una hipersecreción de cloro, potasio, bicarbonato y moléculas de agua asociadas hacia el exterior de la célula. Las cepas de *V. cholerae* distintas a los dos serotipos epidémicos pueden o no producir TC. ::: **toxina A-B, pág. 305; ADPR, págs. 279-289**

El receptor de la subunidad B es un ganglióside sobre la superficie celular
A1 ingresa en el citoplasma y ADP ribosila la proteína G reguladora
La adenilciclasa se fija en un estado activo
La hiperproducción de cAMP ocasiona una hipersecreción de agua y electrólitos

Cólera

CÁPSULA CLÍNICA

El cólera produce la diarrea acuosa más extrema que se conoce. Los líquidos intestinales se expulsan en evacuaciones intestinales voluminosas; a la larga esto conduce a la deshidratación y al desequilibrio de electrólitos. Estos efectos provienen de la acción de la toxina del cólera secretada por *V. cholerae* en la luz intestinal. A pesar de los efectos fisiológicos extremos, no hay presencia de fiebre o inflamación, ni se produce daño directo a la mucosa intestinal.

EPIDEMIOLOGÍA

El cólera epidémico se propaga primordialmente a través de agua contaminada bajo condiciones deficientes de higiene, en especial cuando el tratamiento de las aguas residuales es inexistente o deficiente. Aunque la portación convaleciente humana es breve, si los numerosos *Vibrio* purgados de los intestinos de aquellos infectados con cólera llegan al suministro principal de agua, quedan establecidas las condiciones para el contagio. El corto periodo de incubación (dos días) garantiza que los organismos ingeridos por otros ingresen al ciclo epidémico con rapidez. Aún así, las capacidades modernas de transporte posibilitan los casos importados de cólera. Un paciente varón presentó diarrea en Florida después de comer ceviche (pescado crudo marinado) justo antes de partir de un aeropuerto en Ecuador.

La transmisión es a través del suministro de agua no tratada
El periodo de incubación es de dos días

El cólera es endémico en el subcontinente indio y en África. A lo largo de los últimos dos siglos se ha diseminado más allá de su localización histórica a otras partes de Asia e Indonesia, y se ha descrito en Europa en ocho grandes pandemias, cada una de las cuales se prolongó de 5 a 25 años. La pandemia actual llevó al cólera al Hemisferio Occidental por primera vez desde 1911. En EUA aparecieron casos esporádicos de cólera a inicios del decenio de 1970 y se

V. cholerae

FIGURA 32-1. *Vibrio cholerae* (micrografía electrónica de barrido). Observe los bacilos curvados y los flagelos polares. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

CUADRO 32-2 Características de las especies menos comunes de *Vibrio* y *Campylobacter*

ORGANISMO	CARACTERÍSTICAS	EPIDEMIOLOGÍA	ENFERMEDAD
Vibrio			
V. mimicus	Cercanamente relacionado con *V. cholerae*, enterotoxina similar al cólera	Ingestión de pescados y mariscos crudos	Diarrea acuosa
V. parahaemolyticus	Produce inflamación intestinal, enterotoxina no clara	Agua de mar costera; ingestión de pescados y mariscos crudos; brotes en cruceros; común en Japón	Diarrea acuosa, disentería ocasional
V. vulnificus	Produce sideróforos poderosos que secuestran el hierro de la transferrina y la lactoferrina del hospedador	Agua de mar costera, en especial cuando aumenta la temperatura del agua; ingesta de pescados o mariscos crudos o por contaminación de heridas con agua de mar	Bacteriemia fulminante posterior a la ingestión, celulitis por contaminación de heridas, altas tasas de mortandad en aquellos con enfermedades de almacenamiento de Fe^{+}
V. alginolyticus		Heridas contaminadas con agua de mar	Celulitis
Campylobacter			
C. fetus	No es capaz de desarrollarse en el medio selectivo que se utiliza para *C. jejuni*	Provoca abortos en vacas y ovejas	Bacteriemia, tromboflebitis
C. upsaliensis	No es capaz de desarrollarse en el medio selectivo que se utiliza para *C. jejuni*	Asociado con perros y gatos	Diarrea similar a *C. jejuni*
C. hyointestinalis		Enteritis en cerdos	Diarrea en personas inmunocomprometidas y varones homosexuales
C. lari		Asociado con aves	Diarrea y bacteriemia en pacientes inmunocomprometidos

rastrearon a la cocción inadecuada de cangrejos y camarones atrapados en la costa del Golfo de Luisiana y Texas. En 1991, Latinoamérica se vio afectada por el cólera epidémico con informes de casos provenientes de 21 países desde Perú hasta el Norte de México. Tan solo en Perú, se presentaron más de 500 000 casos y 4 500 muertes en dos años. Ahora, la enfermedad es endémica y cobra miles de vidas cada año. En la actualidad, *V. cholerae* virulento merodea por las aguas costeras del hemisferio completo y en el agua potable de lugares con deficiencias de higiene.

El cólera es endémico en India y África
Las pandemias se prolongan por décadas
Los casos de la costa del Golfo se debieron a mariscos mal cocidos
La epidemia latinoamericana es generalizada

La cepa dominante del siglo XX fue el biotipo El Tor, aislado por primera vez en 1905 a partir de peregrinos a La Meca en el campo de cuarentena de El Tor. La cepa sobrevive ligeramente más tiempo en la Naturaleza y está en mayores probabilidades de producir casos subclínicos de cólera, condiciones que facilitaron su propagación. En 1992, se detectaron los primeros casos de cólera debidos a un serotipo distinto del O1 en India y Bangladesh. El serotipo nuevo (O139 Bengala) es completamente virulento, con la amenaza adicional de una capacidad aumentada de producir la enfermedad en personas cuya inmunidad se debía a la exposición al serotipo anterior. Este desarrollo es importante en lo que se refiere a la propagación global del cólera y a las estrategias de vacunación diseñadas para su prevención.

El biotipo El Tor dominó durante el siglo XX
El nuevo serotipo O139 se está propagando

El potencial epidémico de *V. cholerae* depende de su capacidad para sobrevivir tanto en ambientes acuáticos como en hospedadores humanos. En el ambiente persiste en estado latente asociado con mariscos y plancton al adherirse a su exoesqueleto de quitina y formar biopelículas. Esta vida dual se facilita por una proteína superficial capaz de fijarse a un constituyente de la quitina así como a las glucoproteínas y lípidos que se encuentran en el epitelio intestinal. El rastreo satelital ha vinculado los cambios climáticos periódicos (calentamiento del agua de mar), los aumentos en plancton y las epidemias de cólera a lo largo de las costas de América del Sur. Por lo demás, el organismo es frágil y sólo sobrevive unos cuantos días en el ambiente fuera de sus hospedadores humanos o crustáceos.

::: células latentes, pág. 288

Su supervivencia en crustáceos y plancton facilita las epidemias

PATOGÉNESIS

A fin de producir el cólera, *V. cholerae* debe llegar al intestino delgado, nadar al interior de las criptas intestinales, multiplicarse y producir factores de virulencia. En las personas sanas, se requiere de la ingesta de grandes cantidades de bacterias para superar la barrera de ácido en el estómago. La colonización del tracto intestinal completo desde el yeyuno al colon por *V. cholerae* requiere de la adherencia a la superficie epitelial por medio de la proteína antes mencionada y los pelos de su superficie. La característica sobresaliente de la patogenicidad de *V. cholerae* es la capacidad que las cepas virulentas tienen para producir la TC, que es la responsable de la enfermedad del cólera. El cambio de agua y electrólitos de la célula a la luz intestinal es la causa fundamental de la diarrea acuosa del cólera.

Se requiere de grandes dosis para pasar la barrera de ácido del estómago
Los pelos y las proteínas median la adherencia epitelial
La hipersecreción mediada por la TC ocasiona la diarrea

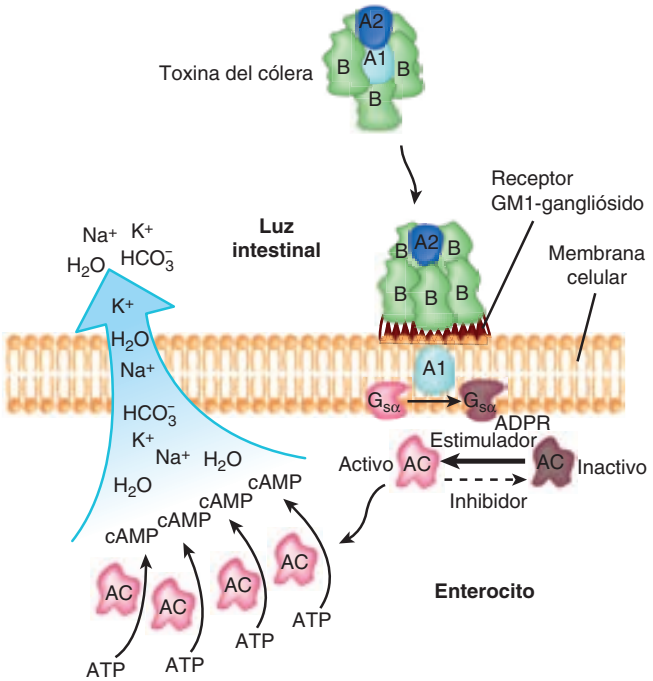


FIGURA 32-2. Acción de la toxina del cólera. Se muestra a la toxina completa fijándose al receptor GM1-ganglIósido de la membrana celular por medio de las subunidades de fijación (B). La porción activa (A1) de la subunidad A cataliza la ADP-ribosilación (ADPR) de la proteína reguladora G_s (estimulante), "fijándola" en el estado activo. Debido a que la proteína G_s actúa para retornar a la adenilciclasa de su forma inactiva a su forma activa, el efecto neto es la activación persistente de la adenilciclasa. El aumento en la actividad de la adenilciclasa (AC) provoca la acumulación de 3', 5'-monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) a lo largo de la membrana celular. El cAMP ocasiona la secreción activa de sodio (Na^+), cloro (Cl^-), potasio (K^+), bicarbonato (HCO_3^-) y agua hacia el exterior de la célula hacia la luz intestinal.

Pérdida de líquidos

La pérdida de líquidos que se produce por la estimulación de la célula con adenilciclasa depende del equilibrio entre la cantidad de crecimiento bacteriano, producción de toxina, secreción de líquidos y absorción de los mismos en la totalidad del tracto intestinal. La salida de líquidos y electrólitos es máxima en el intestino delgado, donde la capacidad de secreción es elevada y la capacidad de absorción es baja. El líquido diarreico puede llegar a muchos litros por día, con un contenido de sodio aproximadamente igual al del plasma, pero con concentraciones entre dos y cinco veces mayores de potasio y bicarbonato. El resultado es la deshidratación (pérdida de líquido isotónico), hipopotasemia (pérdida de potasio) y acidosis metabólica (pérdida de bicarbonato). La mucosa intestinal permanece inalterada a excepción de cierta hiperemia, dado que *V. cholerae* no invade ni daña al enterocito de otras maneras.

El intestino delgado pierde litros de líquido

Las pérdidas de K^+ y bicarbonato provocan hipopotasemia y acidosis

La mucosa intestinal se encuentra estructuralmente inafectada; no hay invasión

Regulación genética de la virulencia

La expresión de los diversos factores de virulencia de *V. cholerae* se controla por medio de un sistema coordinado que involucra sensores ambientales y hasta 20 genes cromosómicos divididos entre una isla de patogenicidad (PAI) que contiene la TC y otra que contiene PCT. El regulador principal es una proteína transmembránica (ToxR) que "detecta" los cambios ambientales en pH, osmolaridad y temperatura, que la convierten en una forma activa. En el estado activo, ToxR puede encender los genes de TC de manera directa además de activar la transcripción de una segunda proteína reguladora, ToxT. ToxT, cuyo efector natural podría ser la bilis, activa la transcripción de los genes de virulencia que se encuentran en ambas PAI, incluyendo PCT y TC. En apariencia, sistemas detectores de quórum parecen desplegar esta expresión de genes de virulencia en un punto en que hay una masa crítica de *V. cholerae* presente para sostenerla. ::: inactividad ambiental, p. 373; PAI, pág. 309

El sistema regulador enciende la TC y el PCT en respuesta a cambios ambientales

INMUNIDAD

Las defensas no específicas tales como la acidez gástrica, la motilidad intestinal y la mucosa intestinal son importantes en la prevención de la colonización por *V. cholerae*. Por ejemplo, en las personas que carecen de acidez gástrica (gastrectomía o aclorhidria por desnutrición), la tasa de ataque del cólera es más elevada. La infección natural proporciona una inmunidad prolongada. El estado inmune se ha asociado con IgG dirigida en contra de la LPS de la pared celular y con la producción de IgA por los linfocitos en las áreas subepiteliales del tracto gastrointestinal. Aún no se han establecido los mecanismos protectores precisos.

La tasa de ataque es mayor con la aclorhidria

La inmunidad se asocia con sIgA

Cólera: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El cólera típico tiene un inicio rápido que empieza con sensación de plenitud e incomodidad abdominal, accesos de peristalsis y evacuaciones sueltas. También es posible que se presenten vómitos. Rápidamente, las heces se vuelven acuosas, voluminosas, casi inodoras y hay presencia de moco; se denominan **heces de agua de arroz**. No hay presencia de eritrocitos ni leucocitos en las heces y el paciente no exhibe fiebre. Las características clínicas del cólera son el resultado de la extrema pérdida de líquidos y desequilibrio de electrólitos, lo que puede conducir a una deshidratación extrema, hipotensión y muerte en cuestión de horas si no se trata. Ninguna otra enfermedad produce deshidratación con tanta rapidez como el cólera.

La diarrea acuosa extrema produce una pérdida masiva de líquidos

La deshidratación y el desequilibrio de electrólitos son los problemas principales

DIAGNÓSTICO

La sospecha inicial de cólera depende de reconocer las características clínicas típicas dentro de un entorno epidemiológico adecuado. Un diagnóstico bacteriológico se lleva a cabo mediante el aislamiento de

V. cholerae a partir de las heces. El organismo se desarrolla en medios de laboratorio comunes tales como agar sangre y agar McConkey, pero su aislamiento se mejora con un medio selectivo (agar de tiosulfato-citrato-sales biliares-sucrosa). Una vez aislado, el organismo se identifica fácilmente por sus reacciones bioquímicas. Fuera de las áreas endémicas del cólera, los laboratorios no utilizan el medio selectivo para cultivos de heces en forma rutinaria, de modo que se debe alertar al laboratorio clínico de la sospecha de cólera.

Se requiere de un cultivo de heces en un medio selectivo

TRATAMIENTO

El desenlace del cólera depende de equilibrar el líquido diarreico y las pérdidas iónicas con un adecuado reemplazo de líquidos y electrólitos. Esto se logra mediante la administración oral, intravenosa, o ambas, de soluciones con glucosa con concentraciones casi fisiológicas de sodio y cloro y concentraciones mayores a las fisiológicas de potasio y bicarbonato. Hay disponibilidad de las formulaciones exactas en forma de paquetes secos a los que se añade un volumen especificado de agua. El reemplazo oral, en especial si se inicia de manera puntual, es suficiente para todos los casos, a excepción de los más graves, y ha reducido la mortalidad del cólera en forma sustancial. La terapia antimicrobiana representa un papel secundario al del reemplazo de líquidos. La doxiciclina reduce la duración de la diarrea y la magnitud de la pérdida de líquidos. El trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina y ciprofloxacino son alternativas para uso en niños y mujeres embarazadas.

El reemplazo oral o intravenoso de líquidos y electrólitos es esencial

La terapia antimicrobiana puede reducir la duración y la gravedad

PREVENCIÓN

El cólera epidémico, enfermedad relacionada con la higiene deficiente, no persiste donde tratamiento y desecho de residuos humanos son adecuados. Debido a que en gran parte del mundo se carece de condiciones de higiene adecuadas, son necesarias las medidas secundarias locales, como hervir y clorar el agua durante las epidemias. El cólera asociado con la ingesta de cangrejo y camarones se puede evitar mediante su cocción adecuada (10 minutos) y la evitación de recontaminación por contenedores y superficies. Las vacunas preparadas a partir de células completas, lipopolisacáridos y subunidades B de la TC han resultado decepcionantes y ofrecen una protección poco duradera. El interés actual se ha centrado en vacunas con cepas vivas atenuadas a causa de su potencial para estimular una respuesta inmunitaria local de sIgA.

Desinfección del agua y cocción de mariscos evitan infecciones

Las vacunas han arrojado resultados decepcionantes

Otros *Vibrio*

Las especies de *Vibrio* distintas a *V. cholerae* son capaces de producir enfermedad, pero son poco comunes y suelen restringirse a localidades costeras. La mayoría, como *V. parahaemolyticus*, produce enfermedades diarreicas después de ingerir pescados o mariscos crudos o cocidos en forma inadecuada. No producen la toxina del cólera, pero se ha mostrado que algunos producen sus propias enterotoxinas. De éstos, se destaca *V. vulnificus* porque puede producir una celulitis de rápida progresión en heridas sostenidas en agua de mar. También produce una infección bacteriémica después de la ingesta de pescados y mariscos crudos, lo que ha sucedido en Florida de manera lo bastante común como para amenazar el comercio local de ostiones. También se observaron casos en el área devastada por el huracán Katrina. *V. vulnificus* también es un espectacular secuestrador de las reservas de hierro y produce una enfermedad particularmente fulminante en personas con estados de sobrecarga de hierro (p. ej., talasemia, hemocromatosis). Las características de *Vibrio* menos comunes se incluyen en el cuadro 32-2.

V. parahaemolyticus en pescados o mariscos crudos o mal cocidos produce diarreas

La sepsis e infección de heridas por *V. vulnificus* se asocia con ostiones crudos y sobrecargas de hierro

CAMPYLOBACTER

Campylobacter son bacilos curvados, movibles, gramnegativos, oxidasa-positivos similares en morfología a *Vibrio*. Las células cuentan con flagelos polares y a menudo se encuentran unidos en sus extremos, dando a los pares una apariencia en forma de "S" o de "gaviota". Más de una docena de especies de *Campylobacter* se han asociado con enfermedades humanas. De éstos, *C. jejuni* es, con mucho, el más común y se discute aquí como prototípico para las enfermedades intestinales. Las características de otras especies se resumen en el cuadro 32-2.

Bacteriología: *Campylobacter jejuni*

Antes de 1973, *Campylobacter jejuni* no se reconocía como causante de enfermedades humanas. No fue hasta después de que se desarrollaron métodos selectivos para su aislamiento cuando se le reconoció como una de las causas más comunes de diarreas infecciosas. Al igual que otros *Campylobacter*, *C. jejuni* se desarrolla bien sólo en medios enriquecidos bajo condiciones microaerófilas. Es decir, requiere oxígeno a tensiones reducidas (5-10%), presuntamente a causa de la vulnerabilidad de algunos de sus sistemas enzimáticos a los superóxidos. Normalmente se requieren de 2 a 4 días para su crecimiento y, en ocasiones, hasta una semana. *C. jejuni* cuenta con los componentes estructurales que se encuentran en otras bacterias gramnegativas (p. ej., membrana externa, LPS). En contraste con *Vibrio*, no degrada carbohidratos, sino que utiliza aminoácidos e intermediarios metabólicos para obtener energía.

Se requiere de una atmósfera microaerófila para su desarrollo

Enteritis por *Campylobacter*

CÁPSULA CLÍNICA

Típicamente, una infección por *C. jejuni* se inicia con dolor en el bajo vientre que evoluciona a diarrea en cuestión de horas. La diarrea puede ser acuosa o disentérica, con sangre y pus en las heces. La mayoría de los pacientes exhiben fiebre. La enfermedad se resuelve de manera espontánea después de unos cuantos días a una semana.

EPIDEMIOLOGÍA

Resulta difícil de aceptar que un patógeno tan común como *C. jejuni* haya pasado inadvertido por décadas. Las tasas de campilobacteriosis varían ampliamente alrededor del mundo, pero al ser responsable de 4 a 30% de las heces diarreicas, resulta ser la causa principal de infecciones gastrointestinales en el mundo desarrollado. En EUA, se presentan más de dos millones de casos por año, tasa que aproximadamente duplica la del segundo patógeno entérico más común, *Salmonella*. Esta alta tasa de infección se facilita por la baja dosis infectante de *C. jejuni,* sólo unos cuantos cientos de células.

Provoca diarreas en todo el mundo

La dosis infectante es baja

El reservorio principal se encuentra en los animales, y las bacterias se transmiten a los humanos por la ingesta de alimentos contaminados o mediante el contacto directo con mascotas. *Campylobacter* se encuentra comúnmente en la flora gastrointestinal y genitourinaria normal de los animales homeotermos, incluyendo ovejas, ganado, pollos, aves silvestres y muchos otros. Los animales domésticos, como los perros, también son portadores del organismo y es probable que representen un papel importante en la transmisión a los humanos. La fuente más común de infección humana es la carne mal cocida de aves de corral, pero se han provocado brotes a partir de fuentes rurales de agua contaminada y de leche no pasteurizada que a menudo se consume como alimento "natural". En ocasiones se puede hacer una asociación directa con alguna mascota, en especial un nuevo cachorro recién traído a casa de un criadero de perros.

Los animales son el reservorio

La carne mal cocida de aves y la leche no pasteurizada son fuentes importantes

PATOGÉNESIS

La infección se establece por la ingesta oral que se sigue de la colonización de la mucosa intestinal. Se ha mostrado que las bacterias se adhieren a las células endoteliales y que después ingresan en las mismas dentro de vacuolas endocitóticas. Una vez adentro, se mueven en asociación con la estructura microtubular de la célula, más que por los microfilamentos de actina que se asocian con muchas otras bacterias infecciosas. La búsqueda de las enterotoxinas asociadas con *C. jejuni* ha arrojado algunos candidatos, pero ninguno parece poder explicar los aspectos significativos de la enfermedad. En términos generales, siguen siendo inciertos los determinantes de virulencia de este importante patógeno.

El movimiento intracelular se asocia con los microtúbulos

Existe una asociación entre la infección por *C. jejuni* y el **síndrome de Guillain-Barré**, neuropatía desmielinizante aguda que con frecuencia se ve precedida por una infección. Aunque *C. jejuni* no es el único antecedente de este síndrome, es la más común de las causas identificables. Hasta 40% de los pacientes exhiben evidencia serológica o en cultivo de infección por *Campylobacter* al momento en que se presentan los síntomas neurológicos. Se cree que el mecanismo involucra al anticuerpo evocado por los lipooligosacáridos en la envoltura celular de *C. jejuni*, que presenta una reacción cruzada con moléculas similares en la mielina de los nervios periféricos del hospedador. Estos anticuerpos antigangliósidos se encuentran en el suero de los pacientes con neuropatías motoras provocadas por el síndrome de Guillain-Barré. Esta mímica molecular es similar al mecanismo de la fiebre reumática estimulada por los estreptococos del grupo A. ::: mimetismo molecular, pág. 35

El síndrome Guillain-Barré puede presentarse después de la infección

Los anticuerpos antigangliósidos tienen una reacción cruzada con el tejido neural

INMUNIDAD

Se ha demostrado la inmunidad adquirida posterior a una infección natural por *C. jejuni* en estudios con voluntarios, pero se desconocen los mecanismos involucrados. Se forma IgA secretora y sérica en las semanas después de la infección, pero disminuye con el tiempo. Las altas tasas de infección por *Campylobacter* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida insinúan la importancia de los mecanismos inmunes celulares.

No se han esclarecido los mecanismos inmunológicos

Campilobacteriosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES Y DIAGNÓSTICO

En forma característica, la enfermedad se inicia de uno a siete días posteriores a la ingestión, con fiebre y dolores abdominales que pueden ser lo bastante graves como para imitar una apendicitis aguda. Éstos se siguen, en horas, de heces disentéricas que por lo general contienen sangre y pus. Por lo común, la enfermedad es autolimitante después de tres a cinco días, pero puede durar una a dos semanas. El diagnóstico se confirma mediante el aislamiento del organismo a partir de una muestra de heces. Esto requiere de un medio especial selectivo para *Campylobacter* en que se incluyen antimicrobianos que inhiben a la flora facultativa normal de los intestinos. Las cajas deben incubarse en una atmósfera microaerófila que ahora puede generarse convenientemente en un frasco sellado por hidratación de paquetes comerciales similares a los que se utilizan para los organismos anaerobios.

Se presentan dolores abdominales y disentería

El medio selectivo se incuba en una atmósfera microaerófila

TRATAMIENTO

Dado que menos de 50% de los pacientes se benefician claramente de una terapia antimicrobiana, los casos de infección por *Campylobacter* normalmente no se tratan a menos que la enfermedad sea grave o prolongada (duración mayor a una semana). Típicamente, *C. jejuni* es susceptible a macrólidos y fluoroquinolonas, pero resistente a los betalactámicos. La eritromicina se ha considerado el tratamiento de elección, pero debe administrarse al inicio de la enfermedad para efectos máximos. Las fluoroquinolonas también son eficaces, pero la resistencia se está volviendo cada vez más común.

La eritromicina puede reducir el curso

HELICOBACTER

En 1983, un par de microbiólogos australianos (Warren y Marshall) sugirieron que la gastritis y las úlceras pépticas eran enfermedades

infecciosas, lo que contradijo las creencias largamente establecidas en cuanto a su epidemiología, patogénesis y tratamiento. Ese mismo año, la 10ª edición de *Principios de Medicina Interna de Harrison* describió a las úlceras pépticas como el resultado de un desequilibrio desfavorable entre la secreción ácida gástrica de pepsina y la resistencia de la mucosa gástrica o duodenal. Las causas subyacentes citadas incluían genética y estilo de vida (tabaquismo), así como factores psicológicos (ansiedad, estrés). El tratamiento con sales de bismuto, antiácidos e inhibidores de la secreción de ácidos proporcionaba alivio, pero no una cura. Los pacientes con recidivas (50 a 80%) se sometían a tratamientos quirúrgicos (vagotomía, gastrectomía parcial) que implicaban su propia serie de complicaciones (reflujo, síndrome de asa ciega aferente, síndrome de vaciamiento rápido). Todo esto resultaba lógico y estaba sustentado por observaciones clínicas y estudios de investigación, pero sencillamente no era correcto. Las bacterias ahora denominadas *Helicobacter* se habían observado, pero descartado por ser tan comunes, y su ureasa se había considerado un producto secretor del estómago mismo. Los estudios ganadores del Premio Nóbel que estimularon la revocación de este dogma han conducido a curas que utilizan antimicrobianos y a nuevas ideas que vinculan a *Helicobacter* con el cáncer. Esta experiencia también ha dejado con la certeza de que nunca podemos estar del todo confiados acerca de lo que "sabemos" en medicina.

Todo lo que una vez se creyó acerca de las úlceras era incorrecto

Bacteriología: *Helicobacter pylori*

En cuanto a morfología y desarrollo, *H. pylori* se asemeja a *Campylobacter*, con los cuales se le clasificó de inicio. Las células son bacilos delgados y curvados con flagelos polares. La estructura de la pared celular es típica de otras bacterias gramnegativas. Su desarrollo requiere de una atmósfera microaerófila y es lento (3 a 5 días).

Características similares a *Campylobacter*

Se han encontrado diversas características bacteriológicas en *H. pylori*. Las más distintivas son una **ureasa** cuya acción le permite al organismo persistir en ambientes con un pH reducido mediante la generación de amoniaco. La ureasa se produce en cantidades tan grandes (6% de la proteína bacteriana) que su acción se puede demostrar a los minutos de colocar a *H. pylori* en presencia de urea. Otra proteína secretada denominada **citotoxina vacuolante** (VacA) causa la apoptosis en las células eucariotas en las que ingresa generando una multitud de grandes vacuolas citoplásmicas (**figura 32-3**). Se cree que las vacuolas se generan por la formación que la toxina hace de canales en las membranas lisosómica y endosómica.

La ureasa aumenta el pH con rapidez

VacA daña las membranas lisosómicas y endosómicas

La mayoría de cepas de *H. pylori* también contienen una PAI con más de 30 genes, la mayoría de los cuales codifica los elementos de un **sistema de secreción por inyección**. Este sistema de secreción inyecta VacA y una proteína Cag, también codificada en la PAI, al interior de las células epiteliales. Una vez dentro de la célula, Cag induce cambios en diversas proteínas celulares y tiene una poderosa asociación con la virulencia (vea Patogénesis).

La PAI contiene genes para un sistema de secreción

Gastritis por *Helicobacter*

CÁPSULA CLÍNICA

Las infecciones por *Helicobacter* se limitan a la mucosa del estómago y la mayoría son asintomáticas aun después de varios años. Un dolor ardoroso en la parte superior del abdomen, acompañado por náuseas y, en ocasiones, vómito, es un síntoma de gastritis. Las úlceras pueden ocasionar síntomas adicionales, dependiendo de su localización anatómica. Es común que las úlceras gástricas y duodenales pasen desapercibidas por el paciente hasta que provoquen sangrados o perforaciones francas.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *H. pylori* ocasiona lo que probablemente es la enfermedad de mayor incidencia en el mundo. El organismo se encuentra en los estómagos de 30 a 50% de los adultos en países desarrollados y es casi universal en los países en vías de desarrollo. Se desconoce el modo exacto de transmisión, pero se asume que es de persona a persona por la ruta fecal-oral o por el contacto que de alguna manera se hace con las secreciones gástricas. La colonización aumenta de manera progresiva con la edad y se cree que los niños son los principales amplificadores de *H. pylori* en las poblaciones humanas. Un descenso en la prevalencia en los países desarrollados podría deberse a la decreciente transmisión a causa del menor hacinamiento y mayor exposición a los agentes antimicrobianos.

La infección se transmite por las secreciones fecales o gástricas humanas

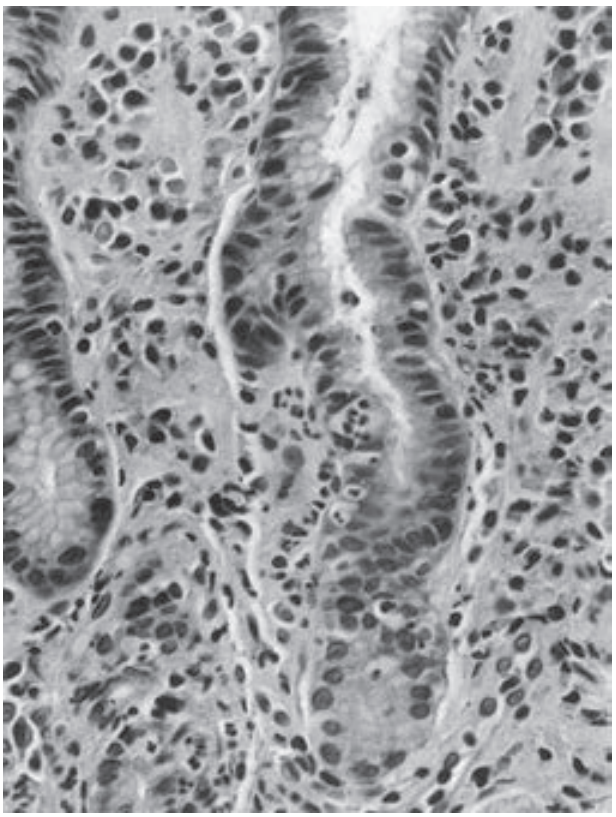
La colonización gástrica es generalizada en el mundo entero

Una vez establecida, la misma cepa persiste durante años, décadas o, incluso, de por vida. El análisis epidemiológico molecular indica que las cepas mismas tienen conexiones poderosas a los orígenes étnicos que pueden rastrearse a los patrones de migración humana más primitivos de los que se tenga conocimiento. Se ha dicho que *H. pylori* es un "turista accidental" que se estableció en los estómagos de los humanos hace miles de años y que permaneció unido a la población original a medida que se dispersó de continente en continente.

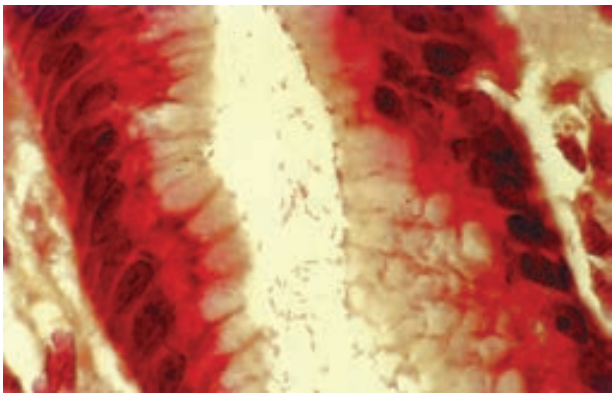
La colonización persiste de manera indefinida

Hay fuertes conexiones étnicas

H. pylori es el precursor más común de los casos de gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal que no se deben a los medicamentos. Además, se reconoce que la gastritis por *Helicobacter* provocada por cepas Cag^+ es un antecedente del adenocarcinoma gástrico, una de las causas de muerte por cáncer más comunes en el mundo. También se ha vinculado con un linfoma del tejido linfoide asociado con la mucosa (MALT), que es menos común, pero que muestra la notable propiedad de presentar regresiones por medio de la tera-



A



B

FIGURA 32-3. Gastritis por *Helicobacter*. A. La mucosa gástrica muestra infiltración de neutrófilos y destrucción de las células epiteliales. **B.** Una alta magnificación muestra los bacilos curvos y la vacuolización de algunas células. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997, A, figura 60-2; B, figura 60-3.)

pia antimicrobiana. *H. pylori* obtuvo la dudosa distinción de ser la primera bacteria declarada como carcinógeno clase I por la Organización Mundial de la Salud.

H. pylori es la única causa no medicamentosa de gastritis y úlceras

El adenocarcinoma y linfoma están precedidos por infección

H. pylori es exclusivo de los humanos, pero se han encontrado otras especies en los estómagos de una amplia variedad de animales, donde también se asocian con la gastritis. Es difícil imaginar que las viejas teorías de "úlcera por estrés" pudiesen sobrevivir al descubrimiento de un guepardo con gastritis por *Helicobacter*. La especulación de que los animales domésticos puedan servir como reservorio para la infección humana aún no se ha confirmado.

Otras especies de *Helicobacter* se presentan en animales

PATOGÉNESIS

A fin de persistir en el ambiente agresivo del estómago, *H. pylori* utiliza varios mecanismos para adherirse a la mucosa gástrica y sobrevivir al medio ácido del estómago (**figura 32-4**). La movilidad que le ofrecen sus flagelos permite que el organismo nade a la localización de pH menos ácido debajo de la mucosa gástrica, donde la ureasa crea un microambiente aún más neutral mediante la producción de amoniaco. En la mucosa, la adherencia se encuentra mediada por diversas proteínas de la membrana externa que se fijan a la superficie de las células epiteliales gástricas.

La producción de amoniaco por la ureasa neutraliza el ácido

La movilidad facilita el microambiente superficial

La colonización de *H. pylori* casi siempre se acompaña de un infiltrado celular que va desde una infiltración mononuclear mínima de la lámina propia a una extensa inflamación con neutrófilos, linfocitos y formación de microabscesos. Es posible que esta inflamación se deba a los efectos tóxicos de la ureasa o a la VacA transportada al interior de las células epiteliales gástricas por el sistema de secreción tipo III. Dentro de la célula, la VacA provoca la vacuolización del compartimiento endosómico y tiene otros efectos, incluyendo la alteración de la función de los linfocitos T. El sistema de secreción inyecta la proteína Cag al interior de la célula epitelial gástrica, donde desencadena múltiples reacciones enzimáticas, incluyendo aquellas que causan la reorganización del citoesqueleto de actina. Es posible que también Cag contribuya mediante la estimulación de citocinas y de una proteína que recluta neutrófilos a la mucosa gástrica. En conjunto, la ureasa, Cag y VacA proporcionan una amplia explicación para la gastritis que se presenta universalmente en la infección por *H. pylori*. Esta respuesta inflamatoria prolongada y agresiva puede conducir a la destrucción de las células epiteliales y a las úlceras, pero la progresión de gastritis a úlceras no se ha explicado de manera satisfactoria. ::: sistemas de secreción, págs. 283-284

Múltiples factores estimulan la inflamación

VacA induce cambios y destrucción en las células de manera directa

Cag altera el citoesqueleto

Parecería lógico que décadas de inflamación y agresión por los factores de virulencia antes descritos pudieran ocasionar metaplasias y, a la larga, cáncer, pero se desconocen los mecanismos específicos de la carcinogénesis. Cag es un candidato primordial. Una paradoja curiosa es que aunque las cepas Cag^+ se asocian con úlceras y adenocarcinomas de la porción inferior del estómago, también se asocian con una disminución en la incidencia de adenocarcinomas de la porción superior del estómago (cardias) y el esófago. Es posible que los linfomas gástricos representen una transformación neoplásica de las clonas de linfocitos beta que proliferan en respuesta a la estimulación antigénica crónica.

Se desconocen los mecanismos carcinogénicos

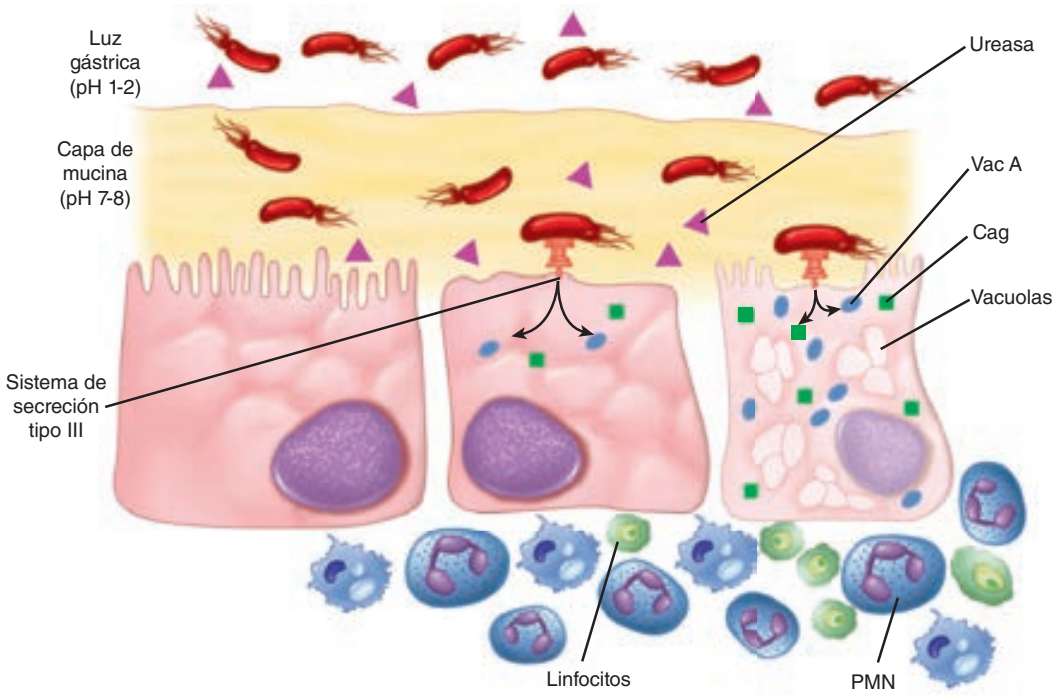


FIGURA 32-4. Gastritis por *Helicobacter*, vista celular. Desde la luz gástrica de bajo pH, *H. pylori* nada por debajo de la capa de mucosa, produce ureasa y persiste en un ambiente más fisiológico. Un sistema de secreción tipo III inyecta la citotoxina vacuolante (VacA) y Cag al interior de las células gástricas. Las células agudas e inflamatorias se reúnen en la submucosa. PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

INMUNIDAD

Es obvio que existe poca evidencia de inmunidad natural en una infección que de manera típica dura muchos años. Es posible que los efectos inmunosupresores de los factores de virulencia como VacA sean los responsables, en combinación con otros mecanismos aún por descubrir.

Enfermedad por *Helicobacter:* aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La infección primaria por *Helicobacter* puede ser silenciosa o, de lo contrario, ocasiona una enfermedad con náuseas y dolor abdominal superior que puede durar hasta dos semanas. Años después, los datos de la enfermedad por gastritis y úlcera péptica incluyen náuseas, anorexia, vómitos, dolor epigástrico e, incluso, síntomas menos específicos tales como eructos. Muchos pacientes permanecen asintomáticos por años, incluso hasta el momento de la perforación de una úlcera. La perforación puede conducir a sangrados extensos y peritonitis a causa de la filtración del contenido gástrico a la cavidad peritoneal.

El dolor epigástrico y las náuseas son signos de gastritis

DIAGNÓSTICO

El medio más sensible de diagnóstico es una exploración endoscópica con biopsias y cultivos de la mucosa gástrica. La ureasa de *H. pylori* es tan potente que su actividad se puede demostrar de manera directa en las biopsias en menos de una hora. Los métodos no invasivos incluyen serología y una prueba de urea en aliento. Para la prueba de aliento, el paciente ingiere urea marcada con ^{13}C o ^{14}C, a partir de la cual la ureasa en el estómago elabora productos que aparecen como CO_2 marcado en el aliento. En la actualidad hay un número de métodos para la detección del anticuerpo dirigido en contra de *H. pylori*. Debido a que la IgG o la IgA permanecen elevadas siempre que persista la infección, estas pruebas son valiosas tanto para la detección como para la evaluación terapéutica. La ventaja de la detección directa del organismo es que el cultivo es el indicador más sensible de una cura posterior a la terapia.

Los cultivos o la detección de la ureasa son diagnósticos
Las pruebas serológicas demuestran la infección crónica

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

H. pylori es susceptible a una amplia variedad de fármacos antimicrobianos. Las sales de bismuto (p. ej., Pepto-Bismol®) que en el pasado se creía actuaban al recubrir el interior del estómago, también tienen actividad antimicrobiana. Se han logrado tasas de curación cercanas a 90% con una variedad de combinaciones entre sales de bismuto y dos antibióticos. Metronidazol, tetraciclina, claritromicina y amoxicilina han resultado eficaces. Las tasas de recaída son bajas, en particular cuando también se controla la secreción de ácidos mediante el uso de un inhibidor de la bomba de protones. Estos regímenes de combinación deben continuarse al menos dos semanas y pueden resultar difíciles de tolerar para algunos pacientes. Aún se requiere de un mayor conocimiento acerca de la transmisión y los mecanismos inmunológicos para la prevención de la enfermedad por *H. pylori*. Aún no se recomienda el tratamiento profiláctico de personas asintomáticas colonizadas con *H. pylori*.

Los antimicrobianos y las sales de bismuto logran curas duraderas
El régimen puede ser difícil de tolerar

ESTUDIO DE CASO

OSTIONES CRUDOS EN RIFLE

El 17 de agosto de 1988, a un varón de 42 años de edad se le trató a causa de una intensa diarrea acuosa, vómitos y deshidratación en una sala de urgencias de Rifle, Colorado. El 15 de agosto había comido cerca de 12 ostiones crudos provenientes de una nueva planta de procesamiento de ostiones en Rifle. Aproximadamente 36 horas después de comer los ostiones, presentó un inicio súbito de los síntomas y tuvo 20 evacuaciones durante el día antes de buscar atención médica. Posteriormente, el cultivo de heces indicó la presencia de *Vibrio cholerae* toxigénico O1, biotipo El Tor. El paciente no presentaba enfermedad subyacente, no se encontraba tomando ningún medicamento y no había viajado fuera de la región por un mes antes del inicio de su enfermedad.

Los ostiones se habían cosechado el 8 de agosto de 1988, en una bahía en las costas de Louisiana. Cerca de 1 000 toneladas (200 000 ostiones) habían llegado por camión refrigerador a la planta en Rifle el 11 de agosto. El paciente compró tres docenas de estos ostiones el 15 de agosto. Durante un periodo de seis días, ocho personas más compartieron los ostiones comprados por el paciente. Ninguna de ellas enfermó. Aunque una de las siete personas sometidas a prueba presentó un valor de 1:640 anticuerpos, ninguno presentó titulaciones elevadas de anticuerpos antitóxicos y no se aisló *V. cholerae* O1 de las heces de ninguno de ellos. Se pidió a los médicos y departamentos de salud pública local que notificaran al Departamento de Salubridad de Colorado acerca de casos similares, pero no se reportó ninguno.

PREGUNTAS

- ¿Cuál es la fuente probable de la infección por *V. cholerae* de este paciente?

A. Un empleado del bar de ostiones
B. Un caso importado de Asia
C. El golfo de México
D. Las aguas subterráneas de Rifle
E. Sudamérica

- ¿Qué se podría esperar que mostrara una biopsia del intestino delgado de este paciente?

A. Hiperemia
B. Seudomembrana
C. Úlceras lageniformes
D. Necrosis enterocítica
E. Hemorragias focales

- ¿Cuál de las siguientes medidas sería la *menos eficaz* para prevenir una recurrencia de este brote?

A. Desinfectar la planta
B. Una nueva fuente de ostiones
C. Rifampina profiláctica
D. Cocer los ostiones

RESPUESTAS

1(C), **2**(A), **3**(C)

CAPÍTULO 33

Enterobacterias

Ella murió de fiebre
nadie pudo salvarla
ése fue el fin de la dulce Molly Malone
pero su fantasma aún empuja su carretilla
a través de calles amplias y estrechas
gritando ¡berberechos y mejillones vivos!

—James Yorkston: balada irlandesa

Las enterobacterias constituyen una familia grande y diversa de bacilos gramnegativos, que pertenecen tanto a las formas de vida libre como a la flora normal de seres humanos y animales. Unas cuantas están adaptadas estrictamente a seres humanos. Las enterobacterias crecen con rapidez bajo condiciones aerobias o anaerobias y tienen actividad metabólica. Son, con mucho, la causa más común de infecciones de vías urinarias (IVU) y un número limitado de especies también son agentes causales de diarrea. La diseminación al torrente sanguíneo causa choque endotóxico por bacterias gramnegativas, complicación temible y a menudo letal. En la literatura y música del siglo XIX solían referirse a una "muerte por fiebre" que por lo común se trataba de una fiebre tifoidea (*Salmonella* ser. Typhi), que por su prolongada evolución y la falta de signos locales, como parece haber ocurrido con la desafortunada Molly Malone, parecían morir sólo de fiebre.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Bacteriología

Las enterobacterias se encuentran entre las bacterias más grandes, pues miden 2 a 4 μm de longitud con bordes paralelos y extremos redondeados; su forma varía desde cocobacilos grandes hasta de bacilos elongados, filamentosos. Los microorganismos no forman esporas ni presentan tinción acidorresistente.

Los bacilos son grandes

La pared celular, membrana celular y estructuras internas son similares desde el punto de vista morfológico en todas las enterobacterias y poseen las características descritas en el capítulo 21 para las bacterias gramnegativas. Los componentes de la pared y superficie celulares, que son antigénicas, han sido estudiados ampliamente en algunos géneros y constituyen la base de los sistemas que diferencian a las especies en serotipos. Los lipopolisacáridos de la membrana externa (LPS) se denominan **antígeno O**. Su especificidad antigénica depende de la composición de los carbohidratos que forman cadenas laterales de polisacáridos terminales largas unidos con un polisacárido central y lípido A. Los polisacáridos de la superficie celular pueden formar una cápsula bien definida o una cápsula adherente amorfa que se denomina **antígeno K** (del danés, cápsula). Las cepas móviles tienen proteínas en los flagelos peritricos, las cuales se extienden más allá de la pared celular y se denominan **antígeno H**. Muchas enterobacterias tienen pilosidades superficiales (fimbrias), que son proteínas antigénicas pero que no reciben una nomenclatura formal.

O = LPS
K = cápsula de polisacáridos
H = proteína flagelar

Las enterobacterias proliferan con facilidad en medios simples, a menudo con sólo una fuente energética de carbono. El crecimiento es rápido bajo condiciones aerobias y anaerobias, produciendo colonias de 2 a 5 mm en medios de agar y con turbidez difusa en caldos de cultivo después de 12 a 18 horas de incubación. Todas las enterobacterias fermentan glucosa, reducen nitratos a nitritos y son negativas para oxidasa.

El crecimiento facultativo es rápido

CLASIFICACIÓN

Las designaciones de género y especie se basan en características fenotípicas, como los patrones de fermentación de carbohidratos y el desdoblamiento de aminoácidos. Los antígenos O, K y H se utilizan para subdividir las especies en múltiples **serotipos**, que se expresan con una letra y un número del antígeno específico, como el serotipo **O**157:**H**7 de *Escherichia coli*, la causa de múltiples episodios epidémicos de infecciones transmitidas por los alimentos. Estas designaciones antigénicas se han establecido sólo para las

especies más importantes y se limitan a estructuras antigénicas conocidas. Por ejemplo, muchas especies carecen de cápsula, de flagelos o de ambos. En años recientes se han utilizado comparaciones de homología de DNA y rRNA para validar estas relaciones y establecer nuevos vínculos. Los géneros que contienen las especies más virulentas para seres humanos incluyen *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella* y *Yersinia*. Otras menos comunes pero de importancia médica son *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella* y *Providencia*.

La especie se establece con base en características bioquímicas
Las características antigénicas definen los serotipos en una misma especie

TOXINAS

Además de las **endotoxinas de LPS** que son comunes a todas las bacterias gramnegativas, algunas enterobacterias también producen **exotoxinas de origen proteínico**, que actúan sobre las células hospedadoras al dañar las membranas, inhibir la síntesis de proteínas o alterar las vías metabólicas. El resultado final de estas acciones puede ser la muerte celular (citotoxinas) o una alteración fisiológica, cuyo efecto neto depende de la función de la célula afectada. Por ejemplo, las enterotoxinas actúan sobre los enterocitos intestinales, produciendo secreción neta de agua y electrólitos hacia la luz intestinal y ocasionando diarrea. Estas toxinas se asocian más a menudo con *E. coli*, *Shigella* y *Yersinia*, pero se han descubierto otras con acción igual o muy similar en otras especies. Las toxinas que se encuentran en otras especies pueden diferir ligeramente en la estructura proteínica y en la regulación genética pero aún tienen la misma acción biológica en las células hospedadoras. Los detalles de estas toxinas se revisan más adelante en este capítulo con relación al género prototipo.

Todos tienen LPS
Las citotoxinas destruyen células
Las enterotoxinas causan secreción y diarrea

Enfermedades causadas por enterobacterias

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de las enterobacterias colonizan en forma primaria la porción distal del tubo digestivo de seres humanos y animales. Muchas especies sobreviven con facilidad en la Naturaleza y se encuentran en vida libre en cualquier sitio que cuente con agua y con mínimos recursos energéticos. En seres humanos son los principales constituyentes de la flora bacteriana del colon y también se encuentran en el aparato reproductor femenino y como colonizadores transitorios de la piel. Las enterobacterias son escasas en el aparato respiratorio de individuos sanos; sin embargo, se incrementan en número en pacientes hospitalizados con enfermedades crónicas y debilitantes. *E. coli* es la especie más común de enterobacterias que se encuentra en la flora normal, seguida de *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*. Las bacterias de los géneros *Salmonella* y *Shigella* no se consideran miembros de la flora normal, aunque pueden existir estados de portador. *Shigella* y *Salmonella* var. Typhi son patógenos humanos estrictos y no existen reservorios animales. En la **figura 33-1** se muestra una revisión general de tales infecciones.

Presente en la Naturaleza y en el tubo digestivo
Shigella y *S. typhi* se encuentran sólo en humanos

PATOGÉNESIS

Infecciones oportunistas

Las enterobacterias están preparadas para tomar ventaja de su presencia habitual en el ambiente y como parte de la flora normal para producir enfermedad cuando obtienen acceso a cavidades corporales que por lo común son estériles. Las estructuras de superficie como las pilosidades favorecen este proceso en algunas especies y seguramente lo llevan a cabo para muchas otras. Una vez que se han ubicado en tejidos profundos, se comprende poco su capacidad para persistir en dichos tejidos y causar lesión, salvo la acción de las endotoxinas de LPS y de algunas especies que se sabe producen exotoxinas o cuentan con cápsulas. El prototipo de infección oportunista es la infección de vías urinarias, en la cual las enterobacterias logran el acceso a la vejiga por traumatismos menores o instrumentación. Las cepas con capacidad para adherirse a las células del epitelio urinario pueden persistir y multiplicarse en la orina que es rica en nutrientes y en ocasiones se diseminan través de los uréteres hasta la pelvis renal y el riñón (pielonefritis). Así, los traumatismos cutáneos o de mucosas pueden permitir el acceso a tejidos blandos y la aspiración hacia los pulmones con colonización relevante del aparato respiratorio con enterobacterias.

La colonización constituye una oportunidad cuando disminuyen las barreras de defensa
Las infecciones de vías urinarias ocurren por el acceso y adherencia de las bacterias a la mucosa vesical

Infecciones intestinales

Salmonella, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* y ciertas cepas de *E. coli* son capaces de producir enfermedad en el tubo digestivo. Estos patógenos intestinales tienen propiedades invasoras o factores de virulencia como citotoxinas y enterotoxinas, que se correlacionan con el tipo de diarrea que producen. En términos generales, las cepas invasoras y citotóxicas producen una diarrea inflamatoria conocida como **disentería** con la presencia de leucocitos, sangre en heces o ambas. Las cepas que producen enterotoxinas causan **diarrea acuosa** en la que la característica fisiopatológica primaria es la pérdida de líquidos. Para unas cuantas especies, el tubo digestivo es el sitio de entrada, pero ocurre enfermedad sistémica como consecuencia de la diseminación de bacterias a múltiples órganos. La **fiebre tifoidea** causada por *Salmonella* ser. Typhi es el prototipo de esta forma de infección.

La destrucción de las células causa disentería
Las enterotoxinas causan diarrea acuosa
La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica

Regulación de la virulencia

Además de las pilosidades de adherencia, LPS y exotoxinas, las enterobacterias producen múltiples factores de virulencia que causan enfermedad. Muchas de ellas se utilizan en forma secuencial y compleja en respuesta a condiciones ambientales (temperatura, presencia de hierro o calcio) así como a factores desconocidos. Algunos miembros tienen **sistemas de secreción de inyección (tipo III)** que se dirigen a las células humanas al suministrar la inyección de factores de virulencia (de manera similar a una jerin-

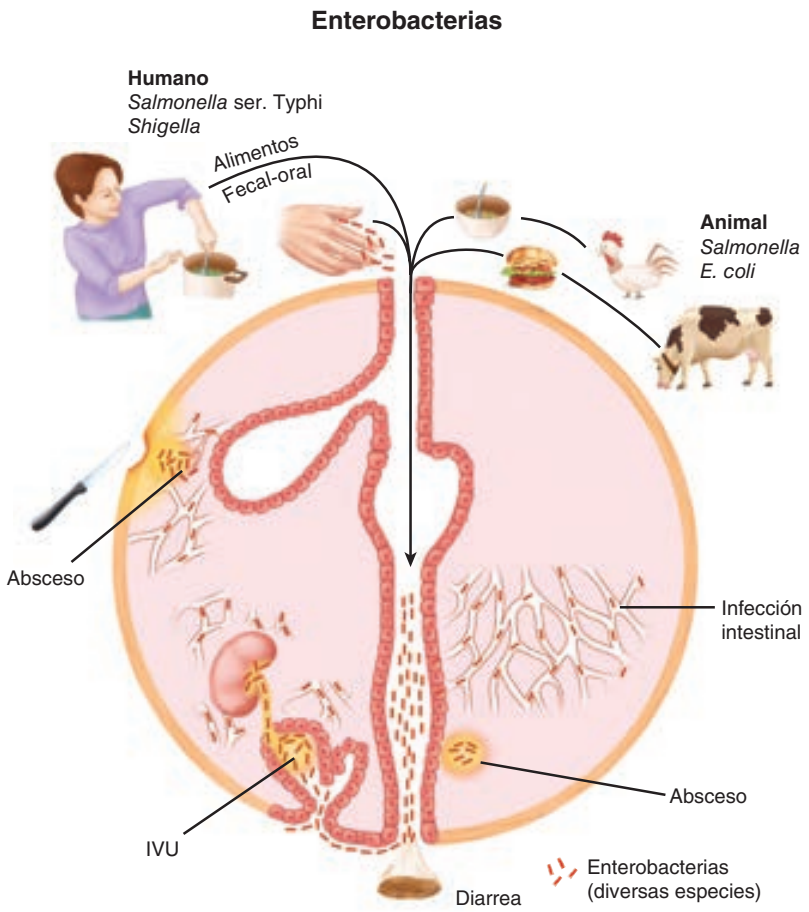


FIGURA 33-1. Revisión de la enfermedad por enterobacterias. Las fuentes externas de infección con frecuencia provienen de origen animal, pero algunos patógenos son estrictamente de humanos (*Shigella*, *Salmonella* ser. Typhi). La flora endógena es la fuente de infecciones oportunistas en particular en las infecciones de vías urinarias (IVU). Las bacterias de cualquier origen que penetran en la sangre pueden causar estado de choque endotóxico.

ga) en el citoplasma de las células del hospedador. ::: sistemas de secreción, págs. 283-284

Los factores de virulencia responden al ambiente

Los sistemas de secreción inyectan factores desconocidos

Los genes para estos factores se ubican en cromosomas, plásmidos o ambos y son controlados por reguladores interactivos que parecen producir factores de virulencia justo cuando se necesitan. Los genes están a menudo organizados en grupos, que incluyen los genes para moléculas efectoras y para proteínas reguladoras. Esto es particularmente cierto para características complejas como la capacidad de invasión, que requiere de varios pasos en secuencia. Algunos de estos genes agrupados son **islas de patogenicidad** (PAI) que se adquirieron a partir de otra bacteria en un pasado distante desde el punto de vista genético. En particular, las islas de patogenicidad se asocian con sistemas de secreción de inyección, que contienen genes estructurales para el aparato de inyección y para los factores de virulencia indicados. ::: PAI, p. 309

Los genes de virulencia están organizados en agrupaciones genéticas

La expresión puede ser estimulada por factores ambientales

Las islas de patogenicidad contienen DNA extraño

INMUNIDAD

Poco se sabe con respecto a la inmunidad para la amplia variedad de infecciones oportunistas causadas por las enterobacterias. Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos centrales de LPS han mostrado proporcionar cierto grado de protección contra la endotoxemia por bacterias gramnegativas, pero la diversidad de antígenos y de factores de virulencia entre las enterobacterias es demasiado grande para lo que se espera de una inmunidad amplia. La inmunidad a las infecciones intestinales por lo general es de corta duración y se revisa cuando es relevante para patógenos intestinales específicos.

La inmunidad es de corta duración

Enterobacterias: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Las enterobacterias producen una variedad de infecciones más amplia que cualquier grupo de agentes microbianos, lo que incluye los estados infecciosos más comunes: infección de vías urinarias y diarrea aguda. Las primeras se manifiestan por disuria y polaquiuria cuando la infección se limita a la vejiga, con la adición de fiebre y dolor en el costado cuando la infección se disemina hacia los riñones. Las enterobacterias son con mucho la principal causa de infección de vías urinarias y la bacteria más común es *E. coli*. En el capítulo 63 se revisan con mayor detalle las características de las infecciones de vías urinarias.

La infección de vías urinarias y la diarrea aguda son las más comunes

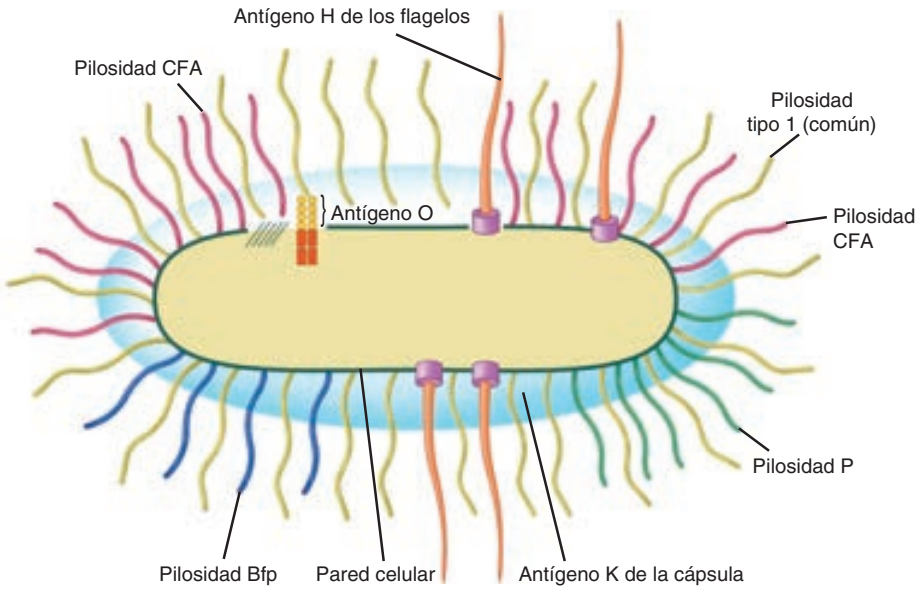


FIGURA 33-2. Estructura antigénica de *Escherichia coli*. El antígeno O está contenido en unidades de polisacáridos repetidas en un lipopolisacárido (LPS) ubicado en la membrana externa de la pared celular. El antígeno H es una proteína flagelar. El antígeno K es un polisacárido de la cápsula que se encuentra presente en algunas cepas. La mayor parte de *E. coli* tiene pilosidad de tipo 1 (común) que se extiende desde la superficie. Algunas bacterias del género *E. coli* tienen antígenos de factor de colonización especializado P (CFA) o pilosidades formadoras de haces (Bfp) así como pilosidades de tipo 1.

DIAGNÓSTICO

El cultivo es el principal método para el diagnóstico; todas las enterobacterias se aíslan con facilidad en los medios de cultivo habituales bajo casi cualquier condición de incubación. Medios indicadores especiales, como el agar de MacConkey, se utilizan a menudo para el aislamiento primario con el fin de acelerar el aislamiento de muchas especies. Por ejemplo, los patógenos comunes *E. coli* y *Klebsiella* por lo común fermentan lactosa con rapidez y producen colonias ácidas (de color rosado) en el agar de MacConkey, en tanto que los patógenos intestinales *Salmonella* y *Shigella* no lo hacen. El aislamiento de patógenos intestinales, entre todas las demás enterobacterias en heces, requiere del empleo de medios muy selectivos diseñados sólo con este fin. Esto se revisa conforme se analizan los patógenos individuales. Las mejoras en la comprensión de las bases moleculares y genéticas para la virulencia han conducido al desarrollo de técnicas inmunodiagnósticas y de análisis directo de ácidos nucleicos para la detección de genes de toxinas, adhesinas o invasinas en material clínico (p. ej., heces). Estos métodos aún son muy costosos para su uso en laboratorios clínicos, pero son de gran utilidad en el trabajo epidemiológico y en la investigación clínica.

El agar de MacConkey muestra fermentación de lactosa

Se requieren medios selectivos para el cultivo de *Salmonella* y *Shigella* en heces

Las sondas génicas permiten la detección directa

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano es fundamental para superar las infecciones con enterobacterias. Por desgracia, las combinaciones de resistencia determinada por plásmidos y cromosomas producen una gran variabilidad en todas las bacterias en cuanto a la susceptibilidad a fármacos antimicrobianos. Por lo común son resistentes a concentraciones elevadas de penicilina G, eritromicina y clindamicina, pero pueden ser susceptibles a betalactámicos de amplio espectro, aminoglucósidos, tetraciclina, cloranfenicol, sulfonamidas, quinolonas, nitrofurantoína y antibióticos polipeptídicos. La probabilidad de resistencia varía entre los géneros bacterianos y en diferentes entornos epidemiológicos, pero la susceptibilidad de una cepa individual debe estudiarse con pruebas *in vitro*. En el apéndice 23-1 se muestran los patrones típicos de resistencia de algunas de las enterobacterias más comunes.

La susceptibilidad a los antimicrobianos es muy variable

ESCHERICHIA COLI

Bacteriología

La mayor parte de las cepas de *E. coli* fermentan lactosa con rapidez y producen indol. Estas y otras acciones bioquímicas son suficientes para separarlas de otras especies. Hay más de 150 antígenos O distintos y un gran número de antígenos K y H, los cuales son designados por medio de números. La fórmula antigénica para los serotipos se describe al unir una letra (O, K o H) con el número asignado de los antígenos presentes (p. ej., **O**111:**K**76:**H**7).

Para los serotipos se utilizan antígenos O, H y K

PILOSIDADES

Las pilosidades participan en la virulencia como mediadores de la unión a las superficies epiteliales humanas. Muestran un marcado tropismo por diferentes tipos de células epiteliales, lo que depende de la disponibilidad de su receptor específico en la superficie de la célula hospedadora. La mayor parte de bacterias *E. coli* expresan una pilosidad **tipo 1** o común. La pilosidad tipo 1 se une a residuos de D-manosa que suelen encontrarse en las superficies de células epiteliales y de esta manera median la unión a una amplia variedad de tipos celulares. Pilosidades más especializadas se encuentran en subpoblaciones de *E. coli*. La **pilosidad P** se une a residuos de digalactosidasa (Gal-Gal) en ciertas células de mamíferos, lo que incluye las células del epitelio urinario y eritrocitos del grupo sanguíneo P. Las pilosidades que median la fijación a enterocitos se encuentran en *E. coli* que causa diarrea y son específicas para el tipo patógeno como se muestra en la **figura 33-2** y en el **cuadro 33-1**. *E. coli* tam-

bién causa diarrea en animales y existe un grupo diferente de pilosidades con tropismo específico para los enterocitos del hospedador. Los receptores para las pilosidades entéricas no se conocen con detalle pero incluyen glucolípidos y glucoproteínas en la superficie del enterocito.
Las pilosidades de tipo 1 se unen a la manosa
Las pilosidades P se unen a las células del epitelio urinario
Las pilosidades de las cepas que producen diarreas se unen a los enterocitos

La genética de la expresión de pilina es compleja. Los genes se organizan en grupos multicistrónicos que codifican subunidades estructurales de pilina y funciones reguladoras. Pilosidades de diferentes tipos pueden coexistir en la misma bacteria y su expresión puede variar bajo diferentes condiciones ambientales. La expresión de pilina tipo 1 puede ser activada o desactivada mediante la inversión de secuencia de DNA cromosómico que contiene el promotor encargado de iniciar la transcripción del gen de pilina. Otros genes controlan la orientación de este "interruptor".
Las células de tipo 1 tienen un "interruptor"

TOXINAS

E. coli puede producir todos los diversos tipos de endotoxinas proteínicas que se encuentran entre las enterobacterias, lo que incluye las citotoxinas formadoras de poros, inhibidores de la síntesis de proteínas y diversas toxinas que alteran las vías de mensajes en las células hospedadoras. La **hemolisina α** es una citotoxina formadora de poros que se inserta en la membrana plasmática de una amplia gama de células hospedadoras de manera similar a la estreptolisina O (capítulo 25) y la toxina α de *Staphylococcus aureus* (capítulo 24). La toxina ocasiona el escape del contenido citoplásmico y finalmente la muerte celular. El **factor necrosante citotóxico** (**CNF**, *cytotoxic necrotizing factor*) a menudo es producido en combinación con hemolisina α. CNF es una toxina AB que altera la regulación de las proteínas G al modificar las vías de señalización en el citoplasma celular entre los estados activo e inactivo. ::: toxinas formadoras de poros, pág. 305
La hemolisina α es una citotoxina formadora de poros
CNF altera la señalización intracelular

La **toxina Shiga (Stx)** recibió su nombre por el microbiólogo que descubrió *Shigella dysenteriae*; en alguna ocasión se creyó que esta toxina se limitaba a dicha especie. Hoy en día se reconoce que existen al menos dos formas moleculares que son liberadas por múltiples cepas de *E. coli* y *Shigella* con la destrucción de la bacteria. Años después del descubrimiento de la toxina, el término de toxina Shiga se reservó para la toxina original, en tanto que las otras recibieron el nombre de similar a toxina Shiga. En esta obra, se utiliza el término Stx para todas las variantes moleculares que tienen el mismo modo de acción sin importar la especie bacteriana. Stx es una toxina de tipo A-B. La unidad B se une directamente a un receptor glucolipídico específico (Gb_3) que está presente en las células eucariotas y que se internaliza en una vacuola endocítica. En el interior de la célula, la subunidad A cruza la membrana vacuolar en la red trans-Golgi, sale al citoplasma y es modificada por medios enzimáticos en el sitio ribosómico (RNA 28S de la subunidad 60S) donde se une el acil-tRNA. Esta alteración bloquea la síntesis de proteínas y ocasiona la muerte celular (**figura 33-3**). Esta acción es muy similar a la toxina vegetal ricina. ::: toxinas A-B, pág. 305
La toxina Shiga es producida por *Shigella* y *E. coli*
Inhibe la síntesis de proteína por modificación ribosómica

Las **toxinas lábiles (LT)** también son toxinas A-B. Su nombre se relaciona con la propiedad física de la labilidad al calor, que fue importante en su descubrimiento, y la diferencia con las toxinas termoestables descritas en el texto que se encuentra a continuación. La subunidad B se une a la membrana celular y la subunidad A cataliza la ribosilación de ADP de la proteína reguladora G ubicada en la membrana de las células del epitelio intestinal. Esta desactivación de parte del complejo de proteínas G causa activación permanente del sistema de adenilatociclasa relacionado con la membrana y produce una cascada de eventos cuyo efecto neto depende de la función biológica de la célula estimulada. Si la célula es un enterocito, el resultado es la estimulación de la secreción de cloruro fuera de la célula y el bloqueo de la absorción de NaCl. El efecto neto es la secreción de agua y electrólitos hacia la luz intestinal. La estructura y acción de LT son casi idénticas a las descrita para la toxina del cólera, pero LT es menos potente que ésta. ::: toxina del cólera, pág. 431
La LT produce la ADP-ribosilación de la proteína G
La adenilato ciclasa produce estimulación similar a la del cólera

La **toxina estable (ST)** es una toxina peptídica pequeña que se une a una glucoproteína receptora y da origen a la activación de la guanilato ciclasa unida a la membrana. El incremento subsiguiente en la concentración de GMP cíclico causa un incremento neto en la secreción de líquidos y electrólitos hacia la luz intestinal, como ocurre con LT.
La ST estimula la guanilato ciclasa

Infecciones oportunistas por *E. coli*

CÁPSULA CLÍNICA

El término "infección de vías urinarias" abarca una amplia gama de infecciones que van desde la cistitis simple con afección vesical hasta la infección de la totalidad del aparato urinario, incluidos la pelvis renal y el riñón (pielonefritis). La principal característica de la cistitis es la polaquiuria, que a menudo se acompaña de disuria. En la pielonefritis los síntomas incluyen fiebre, malestar general y dolor en el flanco además de polaquiuria. La cistitis por lo común cede en forma espontánea, pero la infección de la porción superior del aparato urinario se acompaña del riesgo de diseminación de la infección al torrente sanguíneo, lo que constituye la principal causa de septicemia y choque séptico por bacterias gramnegativas.

INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS (IVU)

Epidemiología

E. coli causa más de 90% de los más de 7 millones de casos de cistitis y de los más de 250 000 casos de pielonefritis que se espera ocurran cada año en EUA en individuos por lo demás sanos. Las IVU son mucho más frecuentes en mujeres y 40% de ellas tienen un episodio a lo largo de la vida, por lo común cuando tienen vida sexual activa. El reservorio para estas infecciones es la flora intestinal de *E. coli* del propio paciente, la cual contamina la región peri-

CUADRO 33-1 Características de las enterobacterias patógenas

	FACTORES DE VIRULENCIA								
			SUPERFICIE						
	ANTÍGENOS DIAGNÓSTICOS	PILOSIDADES	ADHESINA O CÁPSULA	EXOTOXINA (S)	LESIONES PATÓGENAS	PROTEÍNAS SECRETADAS[a]	GENÉTICA	TRANSMISIÓN	ENFERMEDAD
Escherichia coli	**O, H, K**								
Común	>150 tipos	Tipo 1[b]	Polisacárido K1	Hemolisina α	Inflamación			Flora adyacente	Oportunista
Uropática (UPEC)		Tipo 1[b], P (Gal-Gal)		Hemolisina α	Inflamación			Flora fecal, ascendente	Vías urinarias
Enterotoxigénica (ETEC)		CF		LT, ST	Hipersecreción		Plásmido (CF, LT, ST)	Fecal-oral	Diarrea acuosa (viajeros)
Enteropatógena (EPEC)		Bfp	Intimina		A/E, intestino delgado	Esps	PAI	Fecal-oral	Diarrea acuosa
Enteroinvasora (EIEC)			Ipas		Invasión, inflamación, úlceras	Ipas	Plásmidos grandes, PAI	Fecal-oral	Disentería
Enterohemorrágica (EHEC)	O157:H7	Lpf, Sfp	Intimina	Stx	A/E, colon, hemorragia	Esps	PAI	Fecal-oral directa, dosis bajas, ganado	Diarrea sanguinolenta, HUS
Enteroagregativa (EAEC)		AAF			Biopelícula adherente				Diarrea acuosa
Shigella	Serogrupos O								
S. dysenteriae	A (10 tipos)		Ipas	Stx (A1 potente)	Invasión, inflamación, úlceras colónicas	Ipas	Plásmidos grandes, PAI	Fecal-oral, directa, dosis bajas	Disentería (grave), HUS
S. flexneri	B (seis tipos)		Ipas	Stx (variable)	Invasión, inflamación, úlceras colónicas	Ipas	Plásmidos grandes, PAI	Fecal-oral, directa, dosis bajas	Disentería, HUS
S. boydii	C (15 tipos)		Ipas	Stx (variable)	Invasión, inflamación, úlceras colónicas	Ipas	Plásmidos grandes, PAI	Fecal-oral, directa, dosis bajas	Disentería, HUS
S. sonnei	D		Ipas	Stx (variable)	Invasión, inflamación, úlceras colónicas	Ipas	Plásmidos grandes, PAI	Fecal-oral, directa, dosis bajas	Disentería, HUS

Salmonella entérica	**O, H_1, H_2, K**								
Serotipos	>2 000 serovariedades	Tipo I[b]			Fruncimiento de la membrana, invasión, inflamación	Inv, Spa, otros	PAI	Fecal-oral, animales y humanos	Gastroenteritis, septicemia
Typhi	O grupo D	Tipo I[b]	Polisacárido Vi		Supervivencia en macrófagos, crecimiento en el SRE	Como en serotipos[c]	PAI	Fecal-oral, dosis moderada, sólo humanos	Fiebre tifoidea
Yersinia	**O, H**								
Y. pestis			Invasina	Proteasa, fibrinolisina	Crecimiento en SRE, bacteriemia, neumonía	Yops	PAI	Ratas, picadura por pulga, aerosoles (humanos)	Peste
Y. pseudotuberculosis	10 tipos		Invasina		Crecimiento en SRE, microabscesos	Yops	PAI	Fecal-oral, animal	Adenitis mesentérica
Y. enterocolitica	>50 tipos		Invasina		Crecimiento en SRE, microabscesos	Yops	PAI	Fecal-oral, animal	Adenitis mesentérica, fiebre tifoidea
Klebsiella	70 tipos capsulares	Pilosidades	Polisacárido					Flora adyacente	Oportunista, neumonía
Enterobacter								Flora adyacente	Oportunista
Serratia								Flora adyacente	Oportunista
Citrobacter								Flora adyacente	Oportunista
Proteus								Flora adyacente	Oportunista

A/E, lesiones por fijación y desprendimiento; Bfp, pilosidades formadoras de haces; CF, antígenos de factor de colonización; Esps, proteínas secretadas por *E. coli*; HUS, síndrome hemolítico-urémico; Ipas, antígenos de proteína de invasión; LT, toxina lábil; PAI, isla de patogenicidad; SRE, sistema reticuloendotelial; ST, toxina estable; Yops, proteínas de membrana externa de *Yersinia*.

[a] Suministrado por un sistema de secreción por inyección (tipo III).

[b] Unido a manosa.

[c] No existen modelos en animales, se supone que similar a los serotipos de *S. enterica*.

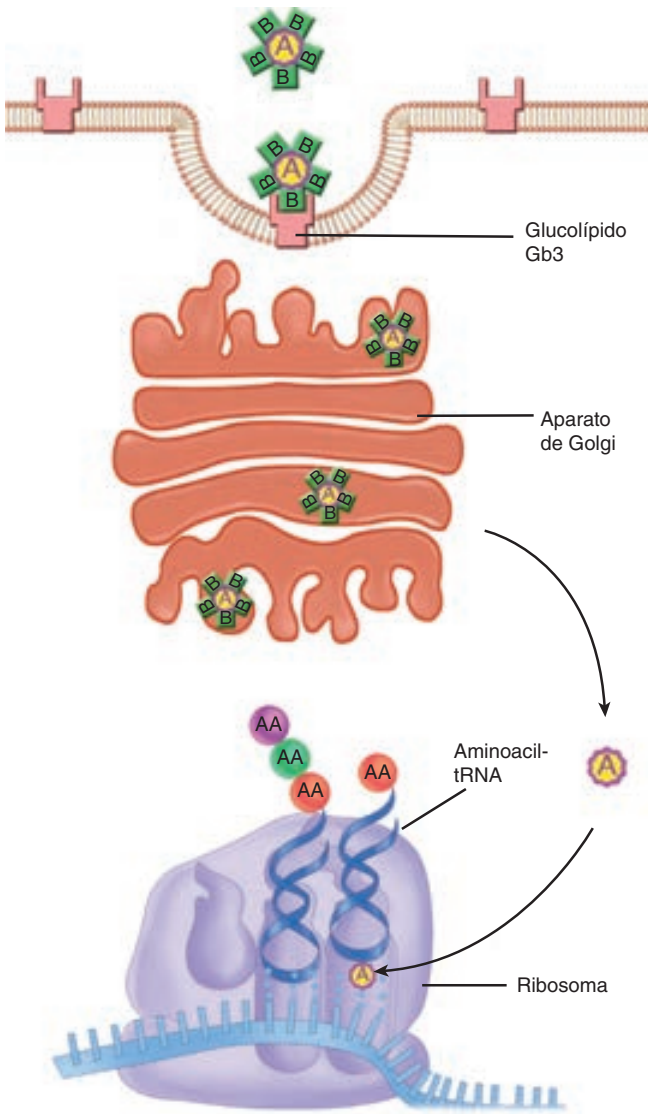


FIGURA 33-3. Toxina Stx (Shiga). La toxina A-B se une a la membrana citoplásmica, entra en una vacuola endocítica y alcanza la red de Golgi. Al salir al citoplasma se combina en los sitios ribosómicos y participan en la unión de tRNA. El resultado es la interferencia con la síntesis de proteínas.

neal y uretral. En individuos con obstrucción o instrumentación de las vías urinarias, las fuentes de contaminación ambiental adquieren cierta importancia.
La flora perineal es reservorio en los casos de cistitis común

Patogenia

Traumatismos hasta cierto punto menores o alteraciones mecánicas pueden permitir que las bacterias colonicen la región periuretral con acceso a la vejiga por periodos breves. Estas bacterias que originalmente se derivan de la flora fecal con frecuencia están presentes en la vejiga de mujeres después del coito. En la mayor parte de los casos son eliminadas mediante la micción, pero pueden persistir dando origen a IVU, lo que depende de factores bacterianos y del hospedador. Las situaciones del hospedador que violan la integridad vesical (catéteres urinarios) o la obstrucción del flujo de orina (hipertrofia prostática) proporcionan más tiempo a las bacterias para su multiplicación, lo que causa la lesión. Sin embargo, la mayor parte de los casos de IVU ocurren en mujeres por lo demás sanas. En tal caso son importantes los factores de virulencia bacteriana y *E. coli* es el prototipo de patógeno para las infecciones de vías urinarias. Menos de 10 serotipos de *E. coli* explican la mayor parte de los casos de IVU y dichos serotipos no son los más comunes en la flora fecal. Estas cepas de *E. coli* con incremento en el potencial para producir IVU se denominan ***E. coli* uropática (UPEC)**.
Los traumatismos menores favorecen la entrada de *E. coli* a la vejiga
UPEC causa la mayor parte de las infecciones de las vías urinarias

La capacidad de UPEC para producir infección de vías urinarias inicia con la pilosidad tipo 1, que es importante para la colonización periuretral y para la unión a las células epiteliales de la vejiga. La presencia de pilosidades P añade un componente adicional por la presencia del receptor Gal-Gal en las células del epitelio urinario. Esto es de particular importancia en las infecciones altas de vías urinarias, que se extienden hacia la pelvis renal y riñón dando origen a pielonefritis. *E. coli* que posee pilosidades P constituye un porcentaje menor de la flora fecal (menos de 20%), pero la proporción de cepas P^+ es más elevada en casos de IVU y se incrementa de manera progresiva con la gravedad de la infección. Es particularmente alta en casos de pielonefritis aislada (70%). También participa la motilidad proporcionada por los motores flagelares y existe evidencia de que la activación y desactivación de las pilosidades tipo 1 pueden permitir que UPEC alterne entre fases de adherencia y de desplazamiento. Una vez establecidas, los LPS y la producción de otros factores de virulencia, como la hemolisina α y CNF, causan lesión. La diseminación al torrente sanguíneo ocasiona choque séptico inducido por LPS. En la **figura 33-4** se ilustran las características patógenas que permiten que UPEC desempeñe dicha función prominente en la enfermedad.
Las pilosidades de tipo 1 se adhieren a las células periuretrales y vesicales
La pilosidad P es una característica prominente en la pielonefritis

OTRAS INFECCIONES OPORTUNISTAS

Meningitis

E. coli es la causa más común de meningitis neonatal; muchas características de este trastorno son similares a las que se observan en la enfermedad por estreptococo del grupo B. La patogenia incluye la colonización por *E. coli* de la vagina de la recién nacida a través de la rotura de membranas amnióticas o durante el parto. La falta de anticuerpos IgM maternos protectores que cruzan la placenta y la susceptibilidad especial de las recién nacidas seguramente participan en la patogenia. Casi 75% de los casos son causados por cepas que poseen un polisacárido capsular K1 que contiene ácido siálico y que es idéntico desde el punto de vista estructural al polisacárido del grupo B de *Neisseria meningitidis*, otra bacteria que causa meningitis. ::: enfermedad por GBS, págs. 353-354
Infecciones por flora vaginal como la del estreptococo del grupo B
La cápsula K1 es idéntica a la de los meningococos

Con excepción de las infecciones de vías urinarias son poco comunes las infecciones extraintestinales por *E. coli* a menos que exista una alteración significativa en las defensas del hospedador.

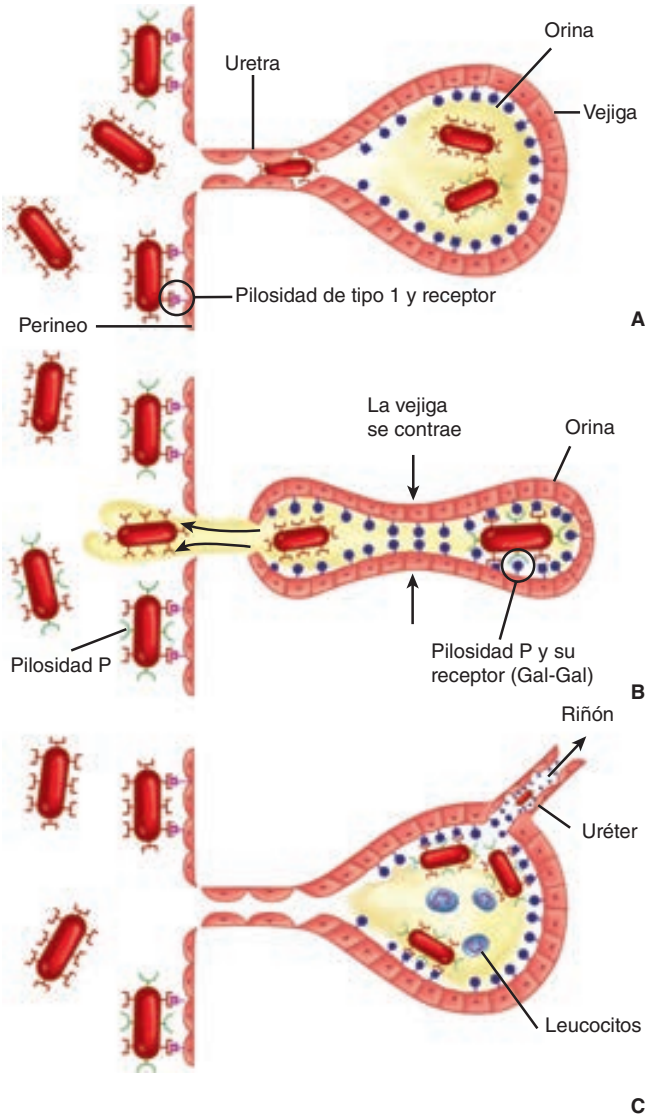


FIGURA 33-4. Infección de vías urinarias por *Escherichia coli*. Se muestran la vejiga, mucosa perineal y uretra femenina corta. *E. coli* proveniente de la flora rectal cercana ha colonizado el perineo, utilizando una pilosidad de fijación tipo 1 (común). También se encuentra *E. coli* con pilosidad P, pero no se utiliza en este sitio. **A.** Unas cuantas células de *E. coli* han logrado el acceso a la vejiga a través de la alteración mecánica como la que ocurre durante el coito o la instrumentación (colocación de catéteres). Observe que los receptores para la pilosidad P no están presentes en la mucosa perineal y que se encuentran en la superficie de las células de la mucosa vesical. **B.** Durante la micción la vejiga ha expulsado las células de *E. coli* que sólo cuentan con la pilosidad tipo 1. Las bacterias que contienen la pilosidad P permanecen unidas por las fijaciones fuertes al receptor P (Gal-Gal). **C.** *E. coli* residuales se han multiplicado y causan infección de vías urinarias (cistitis), con reacción inflamatoria y hemorragia. En algunos casos las bacterias ascienden al uréter y producen pielonefritis.

Las infecciones oportunistas pueden ser consecuencia de daño mecánico, por ejemplo un divertículo intestinal perforado, traumatismo o cuando existe participación de una alteración de la función inmunitaria. Los factores de virulencia son probablemente los mismos que para las infecciones de vías urinarias (p. ej., pilosidades, hemolisina α) pero se les ha estudiado menos. La incapacidad para el control local de una infección puede ocasionar la diseminación y finalmente choque séptico por bacterias gramnegativas. Una proporción significativa de aislados sanguíneos tienen polisacáridos de superficie K1. Las enfermedades resultantes en particular dependen del sitio afectado y pueden incluir muchos de los síndromes revisados en los capítulos 57 a 66.

Para las infecciones diferentes a las infecciones de vías urinarias se requiere cierto grado de alteración de las defensas

Infecciones intestinales por *E. coli*

CÁPSULA CLÍNICA

La diarrea es una manifestación clínica universal con cepas de *E. coli* capaces de causar enfermedad intestinal. La naturaleza de la diarrea varía según el mecanismo patógeno. Las cepas enterotoxigénica y enteropatógena producen diarrea acuosa; las cepas enterohemorrágicas producen diarrea sanguinolenta y las cepas enteroinvasoras pueden causar disentería con presencia de sangre y pus en heces. La diarrea suele ceder de manera espontánea después de 1 a 3 días. Las cepas enterohemorrágicas de *E. coli* son la excepción, pues pueden producir manifestaciones clínicas extraintestinales que pongan en riesgo la vida del hospedador y que están relacionadas con la producción de toxina Shiga.

E. coli que causa diarrea se clasifica de manera conveniente con base en sus propiedades de virulencia como **enterotoxigénica (ETEC)**, **enteropatógena (EPEC)**, **enteroinvasora (EIEC)**, **enterohemorrágica (EHEC)** o **enteroagregativa (EAEC)**. Cada grupo causa enfermedad por mecanismos diferentes y los síndromes resultantes por lo común difieren en cuanto a sus manifestaciones clínicas y características epidemiológicas. Por ejemplo, ETEC y EIEC infectan sólo a seres humanos. Los alimentos y agua contaminada con desechos humanos y el contacto de persona a persona son los principales mecanismos para la infección. El cuadro 33-1 muestra un resumen de la patogenia de la infección, síndromes clínicos y epidemiología de la infección para cada enteropatógeno.

Los múltiples mecanismos patógenos tienen su propia epidemiología y características clínicas

E. COLI ENTEROTOXIGÉNICA (ETEC)

Epidemiología

ETEC es la causa más importante de diarrea del viajero en visitantes a países en vías de desarrollo. ETEC también produce diarrea en lactantes originarios de dichos países, donde constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad durante los dos primeros años de vida. Los episodios repetidos de diarrea causados por ETEC y por otros agentes infecciosos son una causa importante de retraso

en el crecimiento, desnutrición y retrasan el desarrollo de países subdesarrollados en los cuales ETEC es endémico. La enfermedad por estas bacterias es poco común en países industrializados, aunque brotes epidémicos recientes sugieren que se le ha subestimado.
La diarrea del viajero afecta a niños de países en vías de desarrollo

La transmisión ocurre por el consumo de alimentos y agua contaminados por seres humanos infectados o por portadores convalecientes. Los alimentos crudos, como las ensaladas o carne y vegetales marinados, se asocian con mayor riesgo. Es poco común la transmisión directa de persona a persona, porque la dosis infectante es elevada. Los animales no participan en la enfermedad por ETEC.
Se requieren altas dosis en alimentos mal cocidos o crudos

Patogenia

La diarrea por ETEC es causada por cepas de *E. coli* que producen enterotoxinas LT, ST o ambas en la porción proximal del intestino delgado. Las cepas que producen LT y ST causan enfermedad más grave. La adherencia a las microvellosidades de superficie mediada por el factor de colonización (CF) de las pilosidades es esencial para el suministro eficiente de la toxina a los enterocitos. Los genes que codifican ST, LT y CF se originan en plásmidos. Un solo plásmido puede transportar los tres grupos de genes. Las bacterias permanecen en la superficie, donde la acción estimuladora de la adenilato ciclasa de las toxinas crea un desplazamiento de agua y electrólitos del enterocito hacia la luz intestinal. Hay hiperemia de la mucosa pero ésta no se ve afectada en el proceso. No hay invasión ni inflamación.
LT, ST o ambas causan pérdida de líquidos a través del intestino delgado
Se necesitan pilosidades CF

Inmunidad

Aunque puede haber más de un episodio de diarrea, las infecciones con ETEC pueden estimular la respuesta inmunitaria. Los viajeros de países industrializados tienen una tasa de ataque mucho más elevada que los adultos que viven en regiones endémicas. Esta inmunidad natural probablemente sea mediada por sIga específica para LT y CF. Los péptidos ST pequeños no son inmunógenos. La enfermedad tiene una incidencia muy baja en lactantes alimentados al seno materno, lo que resalta el efecto protector de los anticuerpos maternos y la importancia de la transmisión por alimentos y agua contaminados.
Los anticuerpos sIgA contra LT y CF pueden proporcionar cierta protección

E. COLI ENTEROPATÓGENA (EPEC)

Epidemiología

Las cepas de EPEC se identificaron por primera vez como causa de brotes epidémicos de diarrea en cuneros hospitalarios en EUA y en Gran Bretaña durante el decenio de 1950-1959. La asociación con *E. coli* se estableció con bases epidemiológicas al utilizar sólo la serotipificación de aislados de heces, lo que no constituyó una tarea pequeña. La Organización Mundial de la Salud aún reconoce 12 serotipos de EPEC. La enfermedad parece haber desaparecido en países industrializados, aunque puede haber sido subestimada por la dificultad para establecer el diagnóstico. En países en vías de desarrollo en todo el mundo, EPEC constituye casi 20% de los casos de diarrea en lactantes menores de un año alimentados con biberón. El reservorio lo constituyen los casos de lactantes y adultos portadores mediante la transmisión por la vía fecal-oral. Los brotes epidémicos en las guarderías demuestran la importancia de la diseminación a través de fomites, lo que sugiere que la dosis infectante para los lactantes es baja. Parece que los casos en adultos requieren dosis infectantes muy altas (10^8 a 10^{10} bacterias).
En países en vías de desarrollo ocurren brotes epidémicos en guarderías y diarreas endémicas

Patogenia

Las bacterias EPEC se unen a los enterocitos del intestino delgado utilizando pilosidades formadoras de haces (Bfp, *bundle-forming pili*) para dar origen a microcolonias agrupadas en la superficie del enterocito. La lesión progresa con degeneración localizada del borde en cepillo, pérdida de las microvellosidades y cambios en la morfología celular, lo que incluye la producción de " pedestales" con las bacterias EPEC ubicadas en el vértice. La combinación de estas acciones se denomina lesión con **unión y desprendimiento (A/E, *attachment and effacing*)** (**figura 33-5**). Los diversos pasos que participan en la formación de lesiones A/E están controlados genéticamente en las islas de patogenicidad, lo que incluye genes para la mayor parte de proteínas de unión EPEC conocidas como **intiminas** y un sistema secretorio de inyección (de tipo III). El sistema de secreción inyecta más de 30 **proteínas de secreción de *E. coli* (Esps)** en el citoplasma de la célula hospedadora, lo que incluye al receptor de superficie para intimina (Tir). Las otras proteínas de secreción de *E. coli* alteran las vías de transducción de señal intracelular y uno de sus efectos es la inducción de modificaciones en las proteínas del citoesqueleto del enterocito (actina, talina). El citoesqueleto se acumula por debajo de la bacteria unida para formar los pedestales y completar la lesión A/E (**figura 33-6**). Las proteínas de secreción de exportación (Esps, *exporting secretion proteins*) causan otras alteraciones intracelulares en el hospedador, lo que incluye lesión mito-

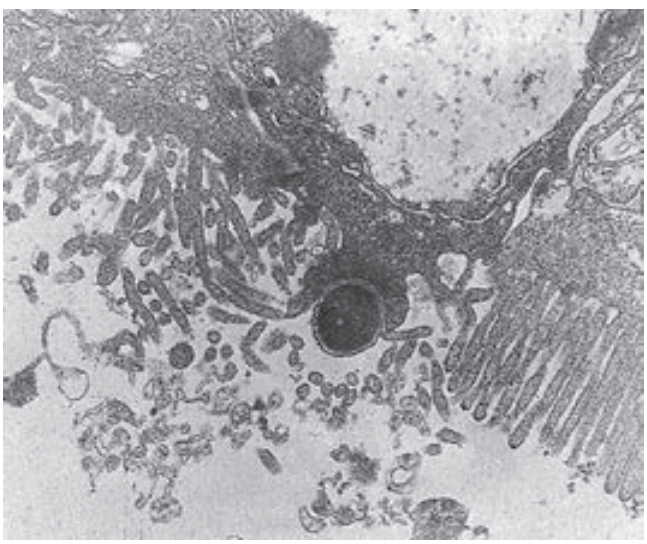


FIGURA 33-5. Fijación de *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC) a las células epiteliales. Las bacterias EPEC se fijan a las microvellosidades en la superficie epitelial. Los filamentos de actina de la célula se colocan en el punto de fijación. Observe el pedestal por debajo de la célula EPEC.

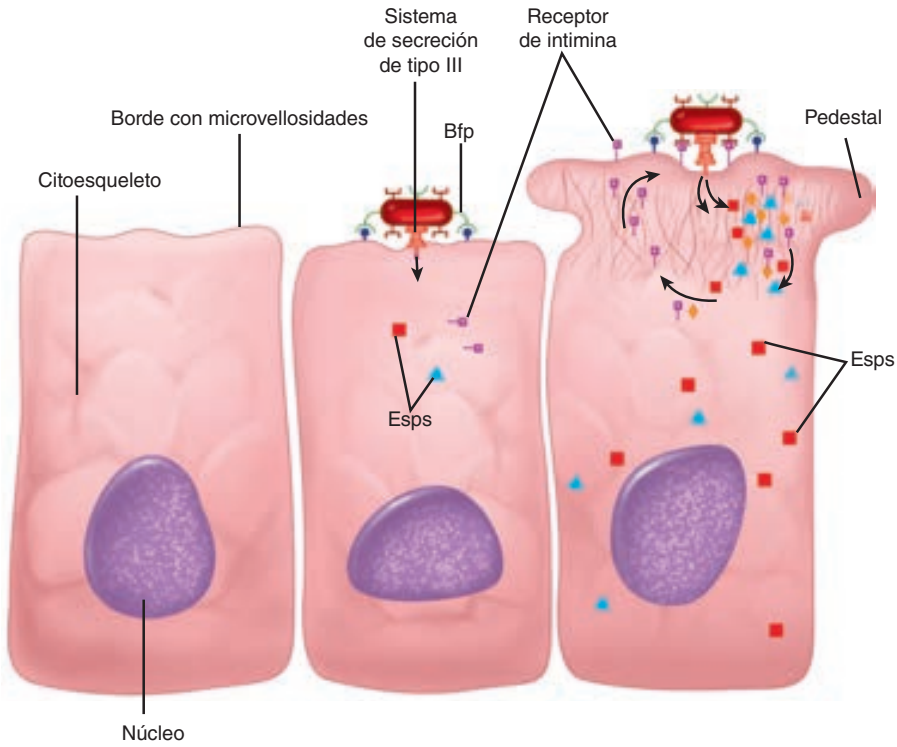


FIGURA 33-6. Sistema de secreción de contacto de *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC). (*Izquierda*) Se muestra un enterocito con microvellosidades en el borde y un delicado citoesqueleto de sostén. (*Imagen central*) Una EPEC se unió a la superficie celular al unir las pilosidades formadoras de haces con los receptores en la superficie de la célula hospedadora. Se ha introducido un aparato de secreción de tipo III en la célula y exporta proteínas de secreción (Esps) en el citoplasma. Una de éstas es el receptor para la intimina. (*Derecha*) El receptor de intimina se ha insertado por debajo de la membrana de la célula hospedadora y ahora media la unión estrecha con la superficie. Las otras Esps han alterado múltiples funciones celulares, lo que incluye la estructura del citoesqueleto. Los elementos del citoesqueleto se han concentrado para formar un pedestal para la EPEC (figura 33-5). Bfp, pilosidades formadoras de haces. ::: sistemas de secreción, pág. 283

condrial e inducción de apoptosis. Se desconoce el vínculo entre estos cambios morfológicos de A/E y la diarrea, pero los Esps inyectados también han mostrado modificar el transporte de electrólitos a través de la membrana luminal. ::: PAI, pág. 309
El receptor de intimina y Esps se inyectan
La modificación del citoesqueleto produce lesiones A/E

Inmunidad

En regiones endémicas, a menudo puede aislarse EPEC de las heces de adultos asintomáticos, pero a diferencia de ETEC, estas cepas no parecen causar diarrea del viajero en individuos nuevos en dicha área. Existe la duda de si los adultos tienen inmunidad adquirida o resistencia basada en factores fisiológicos.
Poca evidencia de inmunidad

E. COLI ENTEROHEMORRÁGICA (EHEC)

Epidemiología

La enfermedad por EHEC y el **síndrome hemolítico-urémico (HUS)** acompañante son consecuencia del consumo de productos provenientes de animales colonizados con cepas de EHEC. También es evidente que los casos secundarios en familias durante brotes epidémicos ocurren por transmisión de persona a persona; ocurre más en países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo.
La principal fuente es el consumo de productos animales contaminados

La bacteria EHEC se reconoció por primera vez al inicio del decenio de 1980 cuando brotes epidémicos de HUS (anemia hemolítica, insuficiencia renal y trombocitopenia) se relacionaron con un serotipo de *E. coli*, el serotipo O157:H7. Desde entonces, la enfermedad por EHEC ha surgido como una causa importante de **diarrea sanguinolenta** en países industrializados y conserva una relación notable, pero no exclusiva, con el serotipo O157:H7. Los brotes epidémicos regionales y nacionales relacionados con hamburguesas, jugos no pasteurizados y vegetales frescos han llamado la atención del público, los medios de comunicación y el gobierno.
Diarrea sanguinolenta y HUS relacionado con O157:H7

El surgimiento de EHEC se relaciona con su virulencia (véase el texto que se muestra a continuación), con su baja dosis infectante, reservorio común (ganado) y cambios en la industria moderna para procesamiento de alimentos que proporcionan a los consumidores carne fresca (y bacterias). La dosis infectante, que se calcula de cantidades tan bajas como 100 microorganismos, es particularmente importante. Con estas cifras no es necesario que los alimentos provengan directamente de un animal infectado, sino sólo que estén contaminados. Por ejemplo, en las grandes plantas modernas de procesamiento de carne puede mezclarse un ganado colonizado por EHEC proveniente de un rancho con la carne de cientos de otras granjas y diseminar la infección por todo un país. De modo que los brotes epidémicos más graves se han observado en países con producción avanzada de alimentos y excelentes sistemas de distribución. Si el microorganismo se encuentra en una hamburguesa, la dosis infectante de EHEC puede permanecer incluso después de la cocción si la carne se encuentra mal cocida en su centro. La leche no pasteurizada conlleva un riesgo evidente, pero las frutas y vegetales también han sido fuente de infecciones por EHEC. En tales casos, el EHEC proveniente del estiércol del ganado ha contaminado fruta en campos cercanos. La dosis bacteriana suficiente para causar la enfermedad va desde unas cuantas manzanas maduras (aquellas que cayeron al suelo) que son incluidas en el lote para la elaboración de sidra.
Las bajas dosis infectantes facilitan su transmisión

Los métodos modernos para procesamiento de carne facilitan la aparición de brotes epidémicos diseminados
Las bebidas no pasteurizadas constituyen otro factor de riesgo

Patogenia

Las cepas de EHEC causan las lesiones A/E antes descritas para EPEC, pero también producen la toxina Stx. Otra diferencia es que EHEC ataca principalmente el colon más que al intestino delgado. La interacción de EHEC con enterocitos es con mucho la misma que para EPEC, con la excepción de que las cepas de EHEC no forman microcolonias localizadas en la mucosa y no se han identificado pilosidades adhesivas específicas. La intimina es una proteína de la membrana externa que media la adherencia, y la inyección del sistema de secreción introduce proteínas de secreción de *E. coli*, las cuales pueden causar alteraciones en el citoesqueleto de las células hospedadoras. Los genes para estas propiedades se encuentran en islas de patogenicidad. Las múltiples características extraintestinales, como HUS, son consecuencia de Stx circulante.
Produce Stx y lesiones A/E
Lesiones en el colon

La sola característica A/E es suficiente para causar diarrea no sanguinolenta. Además de todo esto, la producción de Stx causa trombosis capilar e inflamación de la mucosa colónica, lo que produce colitis hemorrágica. Aunque no se ha detectado en sangre de casos en humanos, se supone que Stx se absorbe a través de la mucosa intestinal denudada. La Stx circulante se une a los tejidos renales, donde su glucoproteína receptora es particularmente abundante, dando origen a hinchazón glomerular y depósito de fibrina y plaquetas en la microvasculatura. Es poco clara la manera en que Stx causa hemólisis; quizá los eritrocitos simplemente se dañan cuando intentan atravesar los capilares ocluidos. En muchos países son comunes casos y brotes epidémicos causados por *E. coli* productora de Stx de otros serotipos.
Stx causa trombosis capilar e inflamación
Stx circulante ocasiona HUS

E. COLI ENTEROINVASORA (EIEC)

La bioquímica, genética y patogenia de las cepas de EIEC son tan similares a las de *Shigella* (véase el texto que se muestra continuación) que la comprensión que se tiene de la enfermedad por lo general se extrapola de la producida por bacterias de dicho género. La enfermedad por EIEC es en esencia una versión leve de la shigellosis. Desde el punto de vista epidemiológico se observan infecciones de tipo EIEC principalmente en niños menores de cinco años de edad que viven en países en vías de desarrollo. Los brotes epidémicos ocasionales documentados en países industrializados suelen estar relacionados con alimentos o agua contaminados. Existe una baja incidencia de transmisión de EIEC de persona a persona, lo que se correlaciona con la observación de que las dosis infectantes son más elevadas que las de *Shigella*. Los seres humanos son el único reservorio conocido.
EIEC simula las manifestaciones clínicas producidas por *Shigella*

E. COLI ENTEROAGREGATIVA (EAEC)

EAEC se asocia con diarrea acuosa prolongada (más de 14 días), en ocasiones con sangre y moco. Se observa en lactantes y niños en países en vías de desarrollo. Las cepas de EAEC se definen con base en el patrón que adquiere la bacteria (apilados o enladrillados) cuando se adhieren a las células de mamífero cultivadas. Incluso aunque EAEC se adhiera fuertemente a la mucosa intestinal, no están presentes las lesiones A/E de EPEC y EHEC. La patogenia de la diarrea incluye la formación de biopelícula de moco bacteriano viscoso en la superficie intestinal. No se observan células inflamatorias. También se ha observado un patrón de agregación difuso con *E. coli*, pero aún no se ha establecido su importancia en la patogenia.
La adherencia y la biopelícula causan diarrea

Infecciones por *E. coli:* aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Infecciones oportunistas

Los síntomas más comunes de infección de vías urinarias por *E. coli* incluyen disuria y polaquiuria y no difieren de manera significativa de las producidas por otros patógenos gramnegativos menos comunes, que se revisan en el capítulo 63. Si la infección asciende a los uréteres y produce pielonefritis, son comunes la fiebre y dolor en el flanco y puede desarrollarse bacteriemia. *E. coli* puede tener mayor virulencia para la producción de neumonía, para las infecciones de tejidos blandos y para infecciones de otro tipo, pero no existen características clínicas que distingan estos casos de aquellos causados por otras enterobacterias.
La disuria y polaquiuria son las manifestaciones en casos de infección de vías urinarias

Infecciones intestinales

Las infecciones causadas por todos los tipos de *E. coli* por lo común inician con diarrea acuosa, que comienza 2 a 4 días después de la ingestión de una dosis infecciosa. En la mayor parte de los casos, la duración de la diarrea se limita a unos cuantos días, con la excepción de la diarrea por EAEC, que puede durar semanas. Cuando persiste la diarrea por ETEC y EPEC, ésta puede ser acuosa pero con EIEC y EHEC aparece disentería. Algunos casos de EPEC pueden volverse crónicos. La enfermedad por EHEC inicia de la misma forma que con las otras variantes, pero a menudo también incluye vómito. En casi 90% de los casos se continúa por 1 a 2 días de dolor abdominal intenso y diarrea sanguinolenta, pero la fiebre no es significativa. Algunos casos de EHEC evolucionan a disentería menos grave que la producida en la shigellosis. La colonoscopia revela edema, hemorragia y formación de seudomembranas. La resolución por lo común tiene lugar en un periodo de 3 a 10 días, con pocos efectos residuales en la mucosa intestinal.
En infecciones por ETEC y EPEC se observa diarrea acuosa
La diarrea por EHEC es sanguinolenta

En casi 10% de los casos de colitis hemorrágica por EHEC se desarrolla HUS como complicación; se observa sobre todo en niños menores de 10 años de edad. La enfermedad inicia con oliguria, edema y palidez que progresa a la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. Los efectos sistémicos a menudo ponen en riesgo la vida y son necesarias la hemotransfusión y la hemodiálisis para la supervivencia. La tasa de mortalidad es de 5% y hasta de 30% en aquellos que sobreviven para sufrir las secuelas, como el daño renal o la hipertensión.
HUS inicia con oliguria y puede progresar a la insuficiencia renal

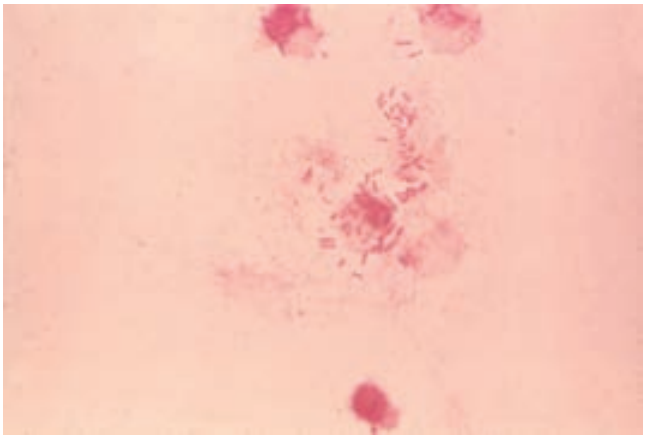


FIGURA 33-7. Infección de vías urinarias por *Escherichia coli*. Una gota de orina sin centrifugar se ha colocado en un portaobjetos y se realizó tinción de Gram. La fácil observación de una gran cantidad de bacilos gramnegativos y leucocitos indica qué número de bacterias es elevado. (Reimpresa con autorización de Schering Corporation, Kenilworth, NJ, propietario de los derechos. Todos los derechos reservados.)

DIAGNÓSTICO

Al igual que el resto de las enterobacterias, *E. coli* se aísla con facilidad en cultivo. En las infecciones de vías urinarias, la bacteria por lo común alcanza grandes cifras (más de 10^5/ml), lo que la hace fácilmente detectable por medio de tinción de Gram incluso en muestras de orina no centrifugadas (**figura 33-7**). Para el diagnóstico de enfermedad intestinal, la separación de los tipos virulentos, antes comentada, de las numerosas cepas de *E. coli* que suelen encontrarse en heces constituye un problema especial. Se han descrito numerosos inmunoanálisis y métodos de amplificación de ácidos nucleicos con el fin de detectar toxinas (LT, ST, Stx) o genes relacionados con la virulencia. Estos métodos son útiles pero aún son demasiado costosos para ser prácticos, en especial en países en vías de desarrollo donde hay una notable prevalencia de ETEC, EIEC, EPEC y EAEC. Una prueba de detección para EHEC toma ventaja de la observación de que el serotipo O157:H7 por lo común no fermenta sorbitol. La incorporación de sorbitol en lugar de lactosa en el agar de MacConkey proporciona un medio indicador que permite seleccionar las colonias sospechosas (incoloras) y más tarde confirmarlo con la aplicación de antisuero O157. Este procedimiento se ha vuelto rutinario en áreas donde EHEC es endémica, pero no detecta cepas diferentes a la O157.

Las cifras en orina son elevadas
En casos de diarrea se requieren inmunoanálisis o sondas genéticas
Estudios en agar de sorbitol en busca de O157:H7

TRATAMIENTO

La IVU aguda no complicada a menudo se trata de manera empírica. Por la amplia resistencia a los antibióticos utilizados antes como ampicilina, hoy en día se utilizan trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) o fluoroquinolonas. La selección de otros antimicrobianos debe guiarse con base en la susceptibilidad antimicrobiana de los aislados del paciente. ::: pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos, págs. 320-321

La resistencia influye en la selección de antimicrobianos

La mayor parte de las diarreas por *E. coli* son leves y ceden en forma espontánea y, por tanto, el tratamiento no suele ser un problema. Cuando esto ocurre, la rehidratación y las medidas de sostén son la base del tratamiento, sin importar el agente causal. En el caso de EHEC con colitis hemorrágica y HUS, pueden ser necesarias las medidas de sostén intensivas como hemodiálisis o hemoféresis. El tratamiento con TMP-SMX o fluoroquinolonas reduce la duración de la diarrea en infecciones por ETEC, EIEC y EPEC. Puede incrementarse el riesgo de HUS con el uso de antimicrobianos, por tanto, está contraindicado su uso cuando se sospeche EHEC. Los fármacos que antagonizan la motilidad intestinal no son de utilidad y están contraindicados cuando el agente causal podría ser EIEC o EHEC.

Los antimicrobianos pueden ayudar en todos los casos con excepción de los ocasionados por EHEC

PREVENCIÓN

La diarrea del viajero por lo general no constituye un gran problema. La dosis infectante es elevada y, por tanto, la incidencia de la enfermedad puede reducirse en gran medida al consumir sólo alimentos bien cocidos y frutas sin cáscara así como al beber bebidas calientes o carbonatadas. Deben evitarse alimentos de orígenes inciertos como agua, hielo, ensaladas y vegetales crudos, lo que constituye una medida protectora prudente cuando se viaja a países en vías de desarrollo. Alojarse en hoteles costosos no tiene un efecto protector. La quimioprofilaxis contra la diarrea del viajero no se recomienda como medida sistemática. Se ha recomendado la administración de TMP-SMX o ciprofloxacina para personas con viajes de corta duración (menos de dos semanas) o para aquellos con alto riesgo como consecuencia de enfermedades crónicas como aclorhidria, posoperados de resección gástrica, uso prolongado de bloqueadores H_2 o antiácidos o cuando coexisten enfermedades con inmunodepresión.

Evitar el consumo de alimentos no cocinados
La quimioprofilaxis es útil por periodos definidos

Estas medidas de salud pública también se aplican para EHEC, pero en este caso la prevención es más difícil porque la dosis infectante es muy baja. La buena cocción de las hamburguesas es una buena medida, pero no se recomienda evitar el consumo de ensaladas cuando el individuo se encuentra en su domicilio. En fechas recientes, las autoridades de EUA han incluido la radiación de las carnes y el hacer más estrictas las medidas para pasteurización de jugos de frutas con el fin de detener la diseminación de EHEC. ::: pasteurización, pág. 41

Las hamburguesas mal cocidas conllevan el riesgo de infección por EHEC

SHIGELLA

Bacteriología

Las bacterias del género *Shigella* tienen relación estrecha con *E. coli*. La mayor parte no producen gas cuando fermentan glucosa y no fermenta lactosa. Su constitución antigénica se ha identificado como similar a la de *E. coli*, con la excepción de que carecen de flagelos y, por tanto, de antígenos H. Ninguna bacteria del género *Shigella* es móvil. El género se divide en cuatro especies, que se definen

con base en las reacciones bioquímicas y en antígenos O específicos organizados en grupos serológicos. Las especies son *Shigella dysenteriae* (serogrupo A), *Shigella flexneri* (serogrupo B), *Shigella boydii* (serogrupo C) y *Shigella sonnei* (serogrupo D). Todos, con excepción de *S. sonnei,* se dividen todavía más para dar origen a un total de 38 serotipos individuales con base en el antígeno O y que se especifican por medio de números. *Shigella* es el prototipo de patógeno bacteriano invasor. Todas las bacterias de este género son capaces de invadir y multiplicarse en el interior de una amplia gama de células epiteliales, lo que incluye su objetivo natural, el enterocito. *S. dysenteriae* de tipo A1, también conocido como bacilo Shiga, es el productor más potente de Stx. Otras bacterias del género *Shigella* producen diversas formas moleculares y cantidades de Stx.

Los antígenos O y las características bioquímicas definen a las cuatro especies

La invasividad y producción de Stx son factores de virulencia

Shigelosis

CÁPSULA CLÍNICA

Shigella es la causa clásica de disentería que por lo común se disemina de persona a persona bajo malas condiciones sanitarias. La enfermedad inicia con diarrea acuosa que evoluciona a colitis intensa con fiebre y evacuaciones frecuentes de pequeño volumen con sangre y pus. Pese a las propiedades de invasión del microorganismo causal, la infección por lo común no se disemina fuera del tubo digestivo.

EPIDEMIOLOGÍA

La shigelosis es una enfermedad estricta de los seres humanos sin reservorios animales. En todo el mundo es una de las causas más comunes de diarrea infecciosa con más de 150 millones de casos y 600 000 muertes por año. Al igual que la mayor parte de las diarreas infecciosas, la incidencia está relacionada en términos generales con el nivel sanitario, pero la enfermedad por *Shigella* permanece como una causa importante en países desarrollados y en países en vías de desarrollo. Esta alta prevalencia pese a la falta de un reservorio no humano se debe principalmente a la transmisión muy eficiente por medio de la vía fecal-oral. La diseminación por contacto de persona a persona es muy eficaz porque la dosis infectante es extremadamente baja; en algunos estudios han sido necesarias cifras tan bajas como 10 bacterias. Las tasas de ataque secundario entre miembros de la familia pueden ser de hasta 40%. *Shigella* también se disemina por contaminación de agua o alimentos por seres humanos.

Es una enfermedad estrictamente de seres humanos

La baja dosis infectante facilita la diseminación fecal-oral

La incidencia y diseminación de la shigelosis está relacionada directamente con prácticas sanitarias comunitarias. En países desarrollados es en gran medida una enfermedad de la edad pediátrica. En países con infraestructura sanitaria inadecuada y en instituciones con hacinamiento y malas condiciones sanitarias, la enfermedad puede diseminarse. Los conflictos armados y los desastres naturales crean circunstancias similares. Las especies más comunes son *S. sonnei* y *S. flexneri*; *S. dysenteriae* se limita en gran medida a regiones tropicales subdesarrolladas. *S. dysenteriae*, que pertenece al tipo 1, produce la enfermedad más grave que históricamente se conoce como "disentería bacilar". Este trastorno ha desacelerado la marcha de muchos conflictos armados; fue la principal causa de muerte en el campo de prisioneros de Andersonville durante la Guerra civil estadounidense.

Las prácticas sanitarias personales y comunitarias determinan la incidencia

Los conflictos armados y desastres originan brotes epidémicos

PATOGÉNESIS

Shigella, a diferencia de *Vibrio cholerae* y las bacterias del género *Salmonella,* son acidorresistentes y sobreviven al paso a través del estómago para alcanzar el intestino. Una vez allí, el evento patógeno fundamental es la invasión y destrucción de la mucosa colónica humana. Esto desencadena una respuesta inflamatoria intensa y aguda con ulceración de la mucosa y formación de abscesos. Los pasos involucrados en este proceso describen una de las historias más ricas en cuanto a la patogenia bacteriana (**figura 33-8**). La mayor parte de las investigaciones se han llevado a cabo con *Shigella flexneri*, pero no existe alguna razón para creer que no se aplican de la misma forma a las tres especies restantes y a EIEC.

Las bacterias pasan a través del ácido del estómago e invaden el colon

Shigella inicialmente cruza la mucosa al penetrar en las células M del intestino, asociadas con los folículos, las cuales carecen de borde en cepillo bien organizado de los enterocitos de absorción. *Shigella* se adhiere de manera selectiva a las células M, entra y más tarde realiza un proceso de transcitosis hacia los macrófagos subyacentes. En el interior de los macrófagos, las bacterias escapan del fagosoma hacia el citoplasma y activan la muerte celular programada (apoptosis) del macrófago. Las bacterias liberadas del macrófago muerto se ponen en contacto con los bordes basolaterales del enterocito e inician un proceso de invasión en múltiples etapas mediado por un grupo de **antígenos plásmidos de invasión** (IpaA, IpaB, IpaC). Al contacto con el enterocito, estas proteínas se inyectan mediante un sistema de inyección de secreciones e inducen la reorganización del citoesqueleto, polimerización de actina y otros cambios, sobre todo en la superficie celular. Más que crear la lesión A/E de EPEC y EHEC, el proceso de modificación del citoesqueleto induce el englobamiento e internalización de *Shigella* en las células hospedadoras por medio de endocitosis. ::: célula M, pág. 19

Ocurre transcitosis de las células M hasta los macrófagos

Invaden los enterocitos después de causar la muerte al macrófago

Las proteínas Ipa inyectadas inducen endocitosis

Las bacterias del género *Shigella* que se encuentran en el interior de la célula están muy adaptadas al entorno intracelular y hacen uso singular de ella para continuar la infección. Al inicio, las bacterias están rodeadas por una vacuola fagocítica de la cual escapan con rapidez y más tarde entran en el compartimiento citoplásmico de la célula hospedadora. Casi de inmediato se orientan en paralelo con los filamentos del citoesqueleto de actina de la célula e inician un proceso por medio del cual controlan la polimerización de los monómeros que producen las fibrillas de actina. Este proceso crea

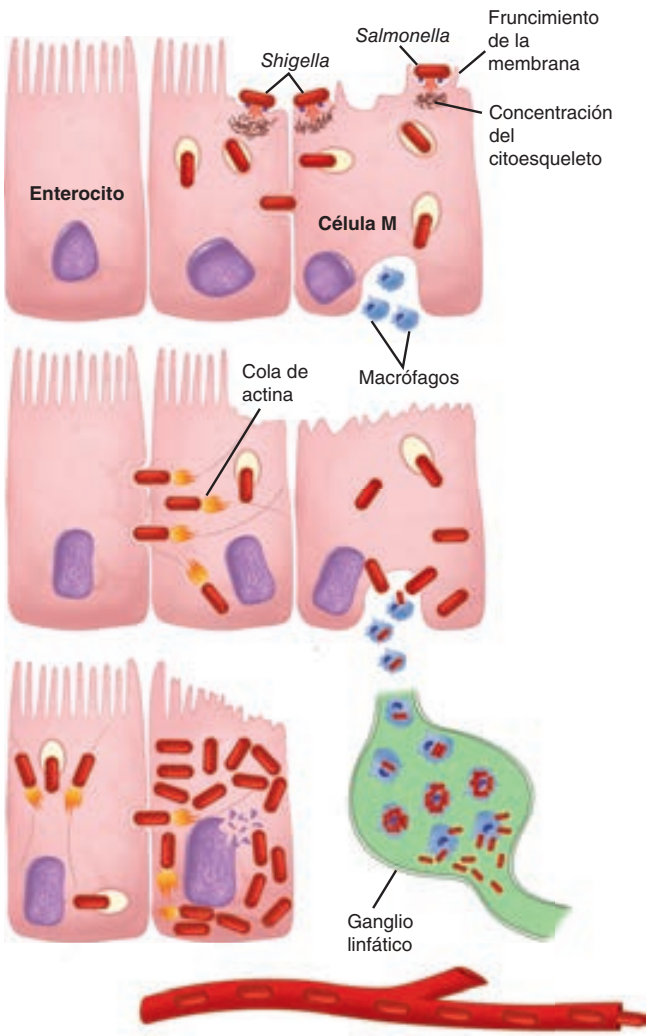


FIGURA 33-8. Invasión por *Shigella flexneri* y *Salmonella* ser. Typhi. Se muestra la forma en que *Shigella* y *Salmonella* invaden las células intestinales M, pero toman diferentes caminos después de escapar de la vacuola endocítica. Las bacterias de *Shigella* se multiplican en la célula y se impulsan a través del citoplasma para invadir células adyacentes, en tanto que *Salmonella* pasa a través de la célula hasta la submucosa, donde es captada por los macrófagos. Las bacterias del serotipo Typhi son capaces de multiplicarse en el macrófago en los ganglios linfáticos y en otros órganos del sistema reticuloendotelial. Ambos microorganismos inducen apoptosis en las células del hospedador. En el caso de *Shigella*, produce una úlcera mucosa; en el caso de *Salmonella* ser. Typhi, conduce a la siembra del torrente sanguíneo y a la aparición de fiebre tifoidea.

una "cola de actina" en uno de los extremos del microbio, que al parecer la impulsa a través del citoplasma en forma similar a un cometa. Esta explotación del aparato del citoesqueleto permite que las formas no móviles de *Shigella* se repliquen en la célula y que lo hagan de manera eficiente. En apariencia, la red de microtúbulos de la célula es una obstrucción, de forma que las bacterias producen una enzima que las digiere. Un microbiólogo denominó a esta estrategia "ocultarse tras un arbusto en una selva de microtúbulos".

Escape de los fagosomas hacia el citoplasma

La polimerización de la actina del citoesqueleto impulsa a la bacteria

Hay digestión de los microtúbulos

Finalmente la bacteria se encuentra en la membrana de la célula hospedadora, que en gran medida está adyacente a los enterocitos cercanos. En este punto algunas *Shigella* "rebotan", pero otras desplazan la membrana hasta 20 µm hacia la célula adyacente. Esta invasión del enterocito cercano forma proyecciones digitiformes, que finalmente se rompen y colocan a la bacteria en una nueva célula, pero rodeada por una membrana doble. El microorganismo destruye ambas membranas y es liberado en el citoplasma, con lo que se inicia una nueva e incesante invasión.

Los enterocitos adyacentes sufren invasión directa

La lisis de la doble membrana reinicia el proceso

La extensión de célula a célula mediante este proceso produce destrucción radial de enterocitos y crea úlceras focales en la mucosa, en particular en el colon. Las úlceras añaden un componente hemorrágico y permiten que *Shigella* alcance la lámina propia, donde desencadena una respuesta inflamatoria aguda e intensa. La extensión de la infección más allá de la lámina propia es poco común en individuos sanos. La diarrea creada por este proceso es casi totalmente inflamatoria y consiste en evacuaciones de pequeño volumen que contienen leucocitos, eritrocitos, bacterias y unas cuantas células más. Esto constituye una disentería clásica. La enfermedad permanece localizada a la mucosa colónica. Es poco común la diseminación al torrente sanguíneo.

La invasión de los enterocitos origina úlceras

Diarrea + leucocitos + eritrocitos = disentería

Algunas *Shigella* también producen Stx, lo que no es esencial para la enfermedad, pero contribuye a la gravedad de la misma. El productor original y más potente de Stx, *S. dysenteriae* de tipo 1, es la única bacteria del género *Shigella* con tasa de mortalidad significativa en individuos previamente sanos. Esto probablemente se debe a los efectos sistémicos de la toxina, la cual puede ser la misma que la descrita antes para EHEC, lo que incluye HUS. La participación de Stx en la lesión del enterocito y en la diarrea es incierta.

Stx incrementa la gravedad de la enfermedad

Todas las cepas virulentas de *Shigella* y EIEC portan una gran cantidad de plásmidos que tienen varios genes esenciales para los procesos de fijación y entrada, lo que incluye genes Ipa. Las características de entrada e interacción de bacterias del género *Shigella* con elementos celulares son muy similares a las observadas con *Listeria monocytogenes*, que es una bacteria grampositiva móvil que prefiere el ganado a los seres humanos. Encontrar que bacterias diferentes tienen tácticas similares para infectar al hospedador preferido sugiere que esto representa una cadena evolutiva común en las presiones selectivas para que el microbio se vuelva un patógeno entérico "exitoso". ::: invasión por *Listeria*, págs. 268-269

Se requieren plásmidos grandes que contengan genes Ipa para la virulencia

INMUNIDAD

La infección por *Shigella* produce inmunidad de duración relativamente corta para la reinfección con serogrupos homólogos. No hay consenso sobre el mecanismo involucrado.

La inmunidad es breve

Shigelosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Shigella causa una colitis inflamatoria aguda con diarrea sanguinolenta, que es el estado más característico del síndrome disentérico: una triada clínica que consiste en dolor abdominal cólico, tenesmo rectal y evacuaciones de pequeño volumen, con moco y sangre. Sin embargo, las principales manifestaciones clínicas de shigelosis por *S. sonnei* consisten en diarrea acuosa, que a menudo es indistinguible de la producida por virus o por otras bacterias. La enfermedad por lo común inicia con fiebre y manifestaciones sistémicas con malestar, anorexia y en ocasiones mialgias. Estos síntomas inespecíficos se continúan con diarrea acuosa que contiene gran cantidad de leucocitos detectables por microscopia de luz. La diarrea se torna sanguinolenta con o sin otras manifestaciones clásicas de disentería. Las manifestaciones pueden ser más intensas con *S. flexneri*, la especie que predomina en los países en vías de desarrollo y es más grave con *S. dysenteriae* de tipo 1 (*bacilo Shiga*). La mayor parte de los casos de shigelosis se resuelven de manera espontánea después de dos a cinco días, pero la tasa de mortalidad por epidemias por bacilo Shiga en Asia, América Latina y África ha sido de hasta 20%.

La diarrea acuosa se continúa con fiebre, evacuaciones mucosanguinolentas y dolor abdominal tipo cólico
Mortalidad significativa con *S. dysenteriae* tipo 1
La mayor parte de las infecciones ceden en forma espontánea

DIAGNÓSTICO

Todas las bacterias del género *Shigella* se aíslan con facilidad utilizando medios selectivos (p. ej., agar entérico de Hektoen), que son parte del cultivo sistemático de heces en todos los laboratorios clínicos. Estos medios contienen aditivos químicos que de manera empírica inhiben a la flora facultativa (p. ej., *E. coli*, *Klebsiella*), con relativamente poco efecto sobre *Shigella* (o *Salmonella*). También contienen un sistema indicador que utiliza las reacciones bioquímicas típicas para marcar colonias sospechosas de *Shigella* entre la flora restante. Los aislados se identifican con mayor precisión por medio de pruebas bioquímicas. Las pruebas de aglutinación en portaobjetos utilizando antígenos específicos contra grupo O (A, B, C, D) confirman el género *Shigella* y la especie.

Se utilizan de manera sistemática medios selectivos
Los antígenos O confirman la especie

TRATAMIENTO

Varios fármacos antimicrobianos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la shigelosis. Esta enfermedad por lo común cede de manera espontánea y el efecto beneficioso del tratamiento consiste en acortar la duración de la enfermedad y el periodo de excreción de microorganismos. En algún tiempo la ampicilina fue el fármaco preferido, pero las tasas de resistencia de 5 a 50% han causado que se utilicen otros fármacos. En años recientes se han utilizado TMP-SMX, fluoroquinolonas, ceftriaxona, azitromicina y ácido nalidíxico, lo que depende de las pruebas de susceptibilidad. La ampicilina aún es eficaz si el aislado del paciente es susceptible. Los fármacos antiespasmódicos pueden agravar el trastorno y están contraindicados en casos de shigelosis y en otras diarreas por bacterias invasoras.

El tratamiento acorta la enfermedad y la excreción
Es común la resistencia a la ampicilina

PREVENCIÓN

Las prácticas sanitarias estándar como la eliminación de aguas de desecho y la cloración del agua son medidas importantes para prevenir la diseminación de la shigelosis. En ciertas circunstancias, el control de insectos puede ser de importancia, porque las moscas pueden actuar como vectores pasivos cuando las aguas de desecho se encuentran expuestas. Las buenas prácticas sanitarias individuales, como el lavado de manos y la cocción apropiada de los alimentos, son medidas con gran efecto protector. Las vacunas parenterales han mostrado resultados desalentadores y los esfuerzos actuales se dirigen a la administración oral de vacunas de bacterias vivas que pueden estimular la IgA de la mucosa. Muchas cepas, lo que incluye mutantes atenuadas de *Shigella*, híbridos genéticos de *E. coli-Shigella* y *E. coli* con genes de algunas proteínas invasoras (Ipa), pero no todas de tales proteínas, son posibles sustancias para su empleo como vacunas. La idea general es encontrar una cepa que pase a través de suficientes etapas del proceso (vea la sección Patogenia) para estimular una respuesta inmunitaria pero para acortar o detener por completo la penetración y diseminación de la bacteria.

Las medidas sanitarias, control de insectos, lavado de manos y cocción adecuada impiden la transmisión
Se encuentran en investigación vacunas de bacterias vivas atenuadas

SALMONELLA

Bacteriología

Más que cualquier otro género, *Salmonella* ha sido el favorito de aquellos que gustan de subdividir y aplicar nombres a los sistemas biológicos. En algún momento hubo más de 2 000 nombres para diversos miembros del género, lo que a menudo refleja los aspectos notables de lugar o circunstancia del aislamiento original (p. ej., *S. budapest, S. seminole, S. tamale, S. oysterbeds*). Hoy día esto se ha reducido a una sola especie, *Salmonella* entérica, y los nombres previos de la especie se relegaron al estado de serotipos. Todas éstas constituyen un grupo en particular robusto porque, de hecho, además del gran número de LPS O y algunos antígenos capsulares K, los antígenos flagelares H de la mayor parte de las bacterias del género *Salmonella* sufrieron una fase de variación. Esto se añade al prospecto de dos grupos de antígenos H al sistema ya de por sí complejo. Al igual que en las bacterias del género *Shigella*, los antígenos O específicos se organizan en serogrupos (p. ej., A, B,... K y así en lo sucesivo), con lo cual las dos designaciones antigénicas H y K (si están presentes) se añaden para obtener la fórmula antigénica completa. No es difícil comprender por qué los microbiólogos, cuando se enfrentan con una *Salmonella* con fórmula antigénica O: grupo B [1,4,12] H:I;1,2, prefieren continuar llamándola *Salmonella typhimurium*. El nombre propio para este organismo es *Salmonella* entérica de la serovariedad *Typhimurium,* pero todavía es común la renuencia a elevar el serotipo al estado de especie.

La complejidad de los antígenos O, K y H da origen a varios serotipos
Persisten los nombres históricos como serotipos de *S. enterica*

Otra característica que distingue a los serotipos de *Salmonella* es el intervalo de hospedadores. Algunos están muy adaptados a mamíferos o anfibios particulares en tanto que otros infectan una

amplia gama de hospedadores. De interés para la microbiología médica son aquellos que infectan a las personas y otros animales y aquellos que están estrictamente adaptados a humanos y primates superiores. *S. enterica* de la serovariedad Typhimurium es el prototipo del primer tipo y *S. enterica* de la serovariedad Typhi de la última. En las siguientes secciones se utiliza el término Typhi estrictamente para bacterias en humanos que producen fiebre tifoidea. A menos que se especifique lo contrario, se utiliza el término *S. enterica* para serotipos como Typhimurium, que son capaces de infectar a animales o a las personas y por lo común causan gastroenteritis en estos últimos.

Las bacterias del género *Salmonella* varían en cuanto al hospedador preferido

S. typhi infecta sólo a los humanos

Las bacterias del género *Salmonella* poseen múltiples tipos de pilosidades, una de las cuales es similar desde los puntos de vista morfológico y funcional a las pilosidades de *E. coli* de tipo 1 y que se unen a los receptores de D-manosa en diversos tipos de células eucariotas. La mayor parte de las cepas son móviles por medio de la acción de sus flagelos. *S. typhi* tiene un polisacárido de superficie denominado antígeno Vi, pero las cápsulas no son importantes en otras bacterias del género *Salmonella*.

Cuenta con pilosidades de tipo I y flagelos

Gastroenteritis por *Salmonella* (*S. enterica*)

CÁPSULA CLÍNICA

El ejemplo típico de afectación por *Salmonella* es la "intoxicación alimentaria" en comidas al aire libre o en ventas de beneficencia en las cuales voluntarios preparan pollo, ensaladas u otros posibles medios de cultivo que serán consumidos más tarde a lo largo del día. Como los refrigeradores están ocupados por cerveza y bebidas carbonatadas, los alimentos se dejan fuera de los refrigeradores en contenedores cubiertos. Una temperatura de incubación casi fisiológica se obtiene cuando los utensilios de cocina quedan expuestos a la luz solar del mediodía. Esto permite que los microorganismos inicien una etapa de crecimiento logarítmico durante los juegos recreativos. Las bacterias por lo común no producen un cambio notable en los alimentos. Uno o dos días después de la actividad una proporción significativa de asistentes desarrolla dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea de 3 a 4 días de duración. Las investigaciones señalan que un alimento particular, como la ensalada de papa o el aderezo de pavo, parece tener relación con la tasa de ataque y con la gravedad de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La gastroenteritis por *S. enterica* es una enfermedad predominante de sociedades industrializadas con manipulación inapropiada de alimentos, lo que permite la transmisión desde un reservorio animal a humanos. La dosis infectante de *S. enterica* varía ampliamente con el serotipo (200 a 10^6 bacterias), pero en general se considera mucho más elevada que para *Shigella*. Esto hace poco probable que ocurra la transmisión de persona a persona por contacto directo, de forma que dichas infecciones se transmiten en circunstancias en las cuales las bacterias incrementan sus cifras por proliferación en alimentos contaminados antes de su ingestión. Los individuos con aclorhidria o aquellos que toman antiácidos pueden infectarse con inóculos más pequeños. De manera consistente, *Salmonella* es la principal causa de infección intestinal transmitida por alimentos bajo condiciones similares a las descritas en la cápsula precedente.

La dosis infectante es más alta que para *Shigella*

Los derivados del pollo, lo que incluye huevos con infección transovárica, son los implicados más a menudo como el vehículo de la infección en casos de gastroenteritis por *Salmonella*. Las prácticas de preparación de alimentos que permiten que se consiga una dosis infectante mediante la proliferación de las bacterias en los elementos antes de su ingestión son el mecanismo involucrado con mayor frecuencia. La incidencia en EUA es de casi el doble de la de *Shigella*, con 40 000 a 50 000 casos reportados por año. Se cree que esto refleja sólo casi 1 a 5% de las infecciones reales. El número de casos varía con la estación del año, alcanzando su máximo en verano y otoño.

Los productos derivados del pollo son una fuente común

Las tasas más elevadas de infección se observan en niños menores de cinco años de edad, personas de 20 a 30 años y aquellos de más de 70 años. Si un miembro de la familia se infecta, existe una probabilidad cercana a 60% de que otras personas de la familia se infecten. Casi una tercera parte de todas las epidemias por *Salmonella* ocurren en guarderías, hospitales e instituciones de salud mental y de otro tipo. El incremento de la popularidad de la leche cruda se ha asociado con brotes epidémicos de infecciones por *Salmonella* (y *Campylobacter*). Las mascotas exóticas como tortugas también han sido fuente de infección. Los seres humanos también pueden ser el origen de la enfermedad. Casi 5% de los pacientes que se recuperan de una gastroenteritis aún diseminan microorganismos 20 semanas más tarde. Los portadores crónicos que manipulan alimentos constituyen un reservorio importante en la epidemiología de la enfermedad transmitida por medio de alimentos.

Son frecuentes los brotes epidémicos en instituciones

Los portadores humanos pueden ser una fuente de infección

En años recientes, el número de brotes epidémicos en múltiples estados se ha incrementado, a menudo mediante la contaminación de alimentos durante la producción a gran escala en una sola planta de producción. Un brote epidémico reciente incluyó crema de maní y productos de pasta. Se facilita la diseminación mediante un sistema de distribución interestatal e internacional eficiente que suministra grandes cantidades de alimentos contaminados en áreas muy amplias. Bajo estas condiciones, una tasa de ataque de 0.5% aún puede producir muchas infecciones por el gran número de personas que se encuentran en riesgo. Es un motivo de preocupación que un número relativamente pequeño de casos en una gran área geográfica puedan ser pasados por alto por recortes presupuestales que afectan los sistemas de vigilancia epidemiológica local.

Los sistemas modernos de distribución pueden diseminar la enfermedad con gran eficiencia

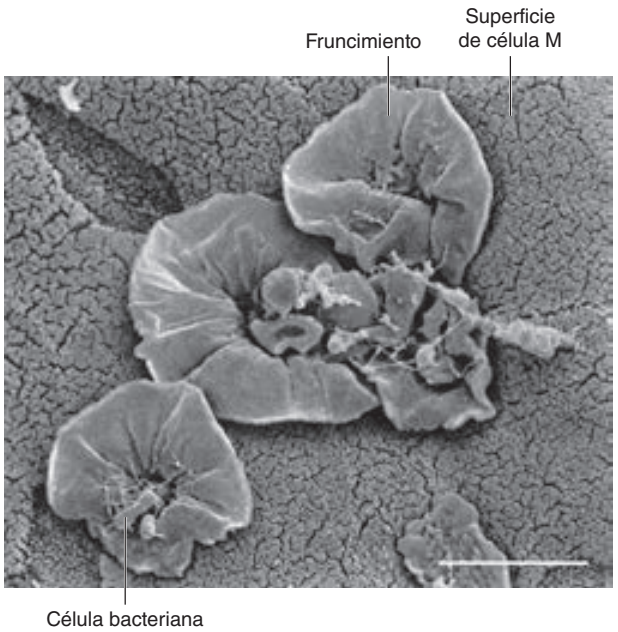


FIGURA 33-9. Fruncimiento de la membrana en infección por *Salmonella*. Se muestra la forma en que bacterias de *Salmonella* ser. Typhimurium inducen el fruncimiento de la membrana en una célula intestinal M. Lo anterior conduce la inducción de la captación de la bacteria por la célula M. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. Microbiology: A Human Perspective, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008, Figura 19.5.)

PATOGÉNESIS

Las células ingeridas de *S. enterica* que soportan la acidez gástrica avanzan a través de la mucosa intestinal y finalmente alcanzan el intestino delgado. No está claro si el contacto inicial es con células M, enterocitos o ambas, pero es probable que la adherencia inicial sea mediada por pilosidades. Con la participación de sistemas de secreción de inyección (tipo III) de *S. enterica*, la creación de una "zona fruncida" de la membrana altera de manera notable la estructura celular en unos minutos (**figura 33-9**). Éstas son sitios especializados de la membrana plasmática por la redisposición de la actina filamentosa del citoesqueleto que por lo común son inducidos por moléculas fisiológicas como factores de crecimiento. Los sistemas de secreción inyectan otros efectores codificados por genes ubicados en islas de patogenicidad e insertadas en el genoma de *Salmonella*. Los factores de virulencia codificados por los genes en las islas de patogenicidad son componentes del sistema de secreción del aparato de inyección o proteínas efectoras que se inyectan.

La adherencia desencadena fruncimiento de la membrana celular
En las islas de patogenicidad se encuentran genes del sistema de secreción

Las zonas fruncidas de la membrana parecen englobar al microorganismo en una vacuola endocítica y permiten la transcitosis desde la superficie apical a la membrana basolateral. Una vez en la célula, el microorganismo avanza y penetra la lámina propia, donde induce una notable respuesta inflamatoria y es fagocitado por neutrófilos y macrófagos. La persistencia en la lámina propia se ve favorecida por la capacidad de la bacteria para destruir macrófagos desde el interior de la célula por diversos mecanismos, lo que incluye la inducción de apoptosis. El proceso contrasta con *Shigella*, que escapa de la vacuola endocítica (y de una doble vacuola) hacia el citoplasma y prefiere invadir enterocitos adyacentes más que desplazarse a través de la submucosa.

El fruncimiento de la membrana celular induce endocitosis
Progreso hacia la lámina propia
La apoptosis de los macrófagos favorece la supervivencia

Se han descrito algunas enterotoxinas para *Salmonella*, pero no se conoce con claridad su participación en la diarrea. Lo más probable es que la invasión y transcitosis de los enterocitos, aunadas al incremento de la permeabilidad vascular y la respuesta inflamatoria sean suficientes para explicar la diarrea. La liberación de prostaglandinas y factores quimiotácticos puede desencadenar cambios bioquímicos e inflamatorios en los enterocitos. El proceso permanece localizado a la mucosa y submucosa con la mayor parte de cepas de *S. enterica*, pero algunas producen invasión más profunda y alcanzan el torrente sanguíneo y órganos distantes. Algunos serotipos (p. ej., *choleraesuis*) invaden con tal rapidez que producen mínima diarrea y se aíslan más a menudo en sangre que en heces.

Es poco clara la participación de las enterotoxinas
La invasión e inflamación causan diarrea

INMUNIDAD

Existe una gran cantidad de evidencia de que las respuestas inmunitarias celular y humoral son estimuladas por la infección con *S. enterica*. Aún se desconoce en gran medida de qué manera el proceso relaciona la respuesta inmunitaria con el control de la infección bacteriana.

Son poco claros los mecanismos inmunitarios

Fiebre tifoidea (*Salmonella* de la serovariedad Typhi)

CÁPSULA CLÍNICA

La fiebre tifoidea tiene un inicio lento, insidioso y, sin tratamiento, puede durar semanas. Los síntomas primarios consisten en fiebre que se incrementa de intensidad en forma gradual, a menudo acompañada por dolor abdominal pero de baja intensidad. Concluye con la resolución gradual de la enfermedad o bien con la muerte a causa de las complicaciones (p. ej., perforación intestinal o rotura del bazo). Los familiares pueden notar el incremento de la fiebre y el médico puede detectar un exantema sutil o palpar la esplenomegalia. La diarrea puede ocurrir una o dos veces a lo largo de la evolución, pero no es una característica consistente.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre tifoidea es una enfermedad estricta de humanos. Los portadores crónicos del serotipo Typhi son el reservorio primario. Algunos pacientes se vuelven portadores crónicos por años (de donde surge la famosa Mary "tifoidea" Mallon), por lo común por

infección crónica de las vías biliares cuando existen cálculos. Todos los casos deben ser rastreados hasta su fuente humana. Si un paciente con tifoidea no ha viajado a regiones endémicas, la fuente debe ser un visitante o alguien más que preparó alimentos. El patógeno puede transmitirse en el agua suministrada en áreas endémicas subdesarrolladas o donde algún sistema defectuoso permite que se contamine el agua potable con aguas de drenaje. La transmisión es por vía fecal-oral. La dosis infectante es de 10^5 a 10^6 bacterias, cifra intermedia entre *Shigella* y la mayor parte de infecciones por *S. enterica* y disminuye en presencia de antígenos Vi. Los tres serotipos denominados Paratyphi (A, B, C) tienen características similares a *S. typhi*, lo que incluye la producción de un cuadro infeccioso intestinal similar a la fiebre tifoidea.

Es posible rastrear los casos a una fuente de origen humano
Para la transmisión fecal-oral se necesitan dosis moderadas

La fiebre tifoidea aún es causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En países en vías de desarrollo se observa más a menudo al regresar de regiones endémicas como Latinoamérica, Asia e India. Los visitantes de estas regiones (y que se transforman en portadores) a menudo son el origen de los casos aislados. La reducción de la enfermedad en naciones industrializadas refleja en gran medida la disponibilidad de suministros de agua limpia y mejor eliminación de los desechos fecales.

La prevalencia está vinculada con la infraestructura sanitaria

PATOGÉNESIS

No existe un modelo animal para la infección de la variante Typhi, que ocurre estrictamente en humanos. El detalle de los eventos celulares se infiere con base en los estudios realizados en la variante Typhimurium, que en el ratón produce una enfermedad similar a la fiebre tifoidea (de ahí el nombre). La invasión y destrucción de las células M intestinales y de los macrófagos tal vez siga el mismo patrón que para *S. enterica*. Dos diferencias son los polisacáridos de superficie Vi y la extensa multiplicación de Typhi en macrófagos. En la submucosa, Vi (por virulencia) retrasa la fagocitosis de neutrófilos al interferir con el depósito de complemento de manera similar a como ocurre con otros polisacáridos de superficie bacterianos. Esto puede favorecer la captación de macrófagos donde al menos algunas células Typhi establecen un nicho privilegiado y el fenotipo Vi^+ favorece la multiplicación intracelular. Al igual que otros serotipos de *Salmonella*, Typhi permanece en una vacuola unida a la membrana, pero a diferencia de ella, más que destruir al macrófago, inicia una etapa de replicación ampliada.

La variedad Typhi invade las células M y los macrófagos
El polisacárido Vi limita la fagocitosis por polimorfonucleares (neutrófilos)

La diferencia principal entre Typhi y otros serotipos es la supervivencia intracelular prolongada en macrófagos. Esto se debe a la capacidad del microorganismo para inhibir el estallido metabólico de oxidación y continuar con la multiplicación. Conforme la bacteria prolifera en el macrófago, es transportada a través de la circulación linfática a los ganglios linfáticos mesentéricos, bazo, hígado y médula ósea, todos constituyentes del sistema reticuloendotelial, donde continúa proliferando e infectando nuevos macrófagos del hospedador. Más que una respuesta inflamatoria aguda como la que se observa con *S. enterica*, *S. typhi* genera una respuesta mononuclear y a menudo una irritación que no es suficiente para producir diarrea. Esto puede deberse a regulación descendente de las respuestas innatas de receptores de tipo toll en la mucosa intestinal por la acción del antígeno Vi. ::: receptores tipo toll, pág. 20; estallido oxidativo, pág. 21

Hay inhibición de la oxidación por macrófagos
La infección se disemina a través del sistema reticuloendotelial

En algún instante, el incremento de la población bacteriana alcanza el torrente sanguíneo (figura 33-8). La entrada de bacterias gramnegativas y de las endotoxinas LPS hacia el torrente sanguíneo inicia con fiebre, la cual se incrementa de manera gradual y persiste con la diseminación continua de *S. typhi*. Esto en ocasiones produce una infección metastásica en otros órganos, lo que incluye las vías urinarias y árbol biliar. Esta última causa reinfección del intestino. El inicio y terminación del ciclo en el intestino delgado tardan casi dos semanas para completarse.

A partir de órganos del sistema reticuloendotelial se liberan bacterias al torrente sanguíneo y hacia otros órganos
Las enterotoxinas producen fiebre

INMUNIDAD

La infección natural con *S. typhi* confiere inmunidad; es poco común la reinfección a menos que la evolución se acorte con la administración temprana de antimicrobianos. La respuesta inmunitaria es mediada por linfocitos T_H1 y T_H2. En casos no letales, los anticuerpos y macrófagos activados finalmente disminuyen en la infección no tratada después de tres semanas. No se comprende por completo cuáles son los antígenos que estimulan esta respuesta inmunitaria. Por lo común se cree que son los antígenos Vi pero también se han considerado varias proteínas de superficie.

Inmunidad después de la infección natural

Salmonelosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los patrones clínicos de la salmonelosis pueden dividirse en gastroenteritis, bacteriemia con o sin infección extraintestinal focal, fiebre tifoidea y estado de portador asintomático. Cualquier serotipo de *Salmonella* puede ser la causa probable de estas manifestaciones clínicas bajo las condiciones apropiadas, pero en la práctica los serotipos de *S. enterica* se asocian principalmente con gastroenteritis. Los serotipos Typhi y aquellos relacionados (Paratyphi) causan fiebre tifoidea.

S. enterica = gastroenteritis
Typhi = fiebre tifoidea

Gastroenteritis

Por lo común el episodio inicia 24 a 48 h después de la ingestión de la bacteria, con náusea y vómito acompañados o seguidos de dolor abdominal tipo cólico y diarrea. La diarrea persiste como el síntoma predominante por 3 a 4 días y por lo común cede en forma espontánea en un término de siete días. Se presenta fiebre (39 °C) en casi 50% de los pacientes. El espectro de la enfermedad varía desde evacuaciones disminuidas de consistencia hasta síndrome disenteriforme grave.

Son comunes la diarrea, vómito y dolor abdominal cólico

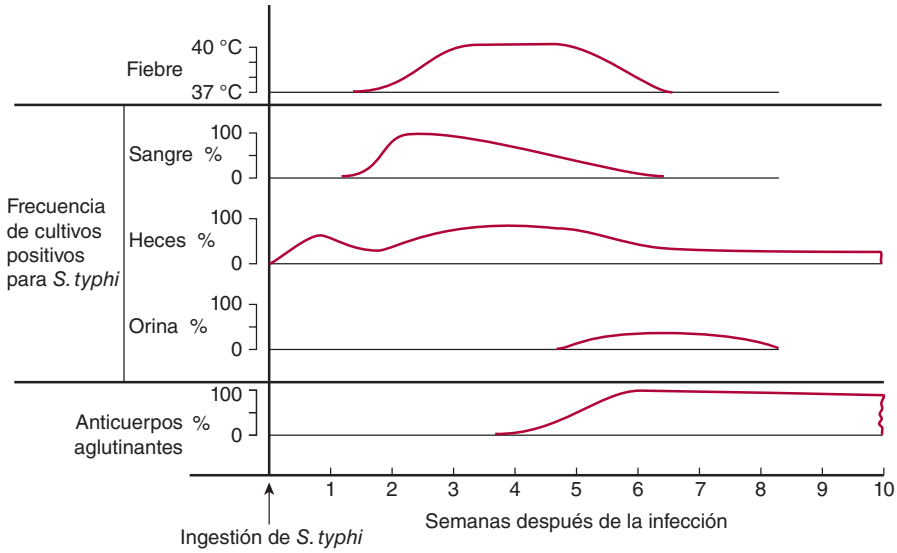


FIGURA 33-10. Evolución de la fiebre tifoidea. Evolución de la enfermedad sin tratamiento antimicrobiano. El gráfico de temperatura muestra la evolución de un paciente típico. Los gráficos de cultivo y aglutinación por anticuerpos muestran el tiempo y probabilidad de resultados positivos en un grupo de pacientes con fiebre tifoidea.

Bacteriemia e infección metastásica

La gastroenteritis aguda causada por *S. enterica* puede asociarse con bacteriemia transitoria o persistente. Es poco común la septicemia franca, con excepción de aquellos individuos con afectación del sistema inmunitario celular. La infección por *Salmonella* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es común y a menudo grave. Ocurre bacteriemia en 70% de tales pacientes y puede causar choque séptico y muerte. Pese a la administración adecuada de antimicrobianos son comunes las recaídas. Los individuos con enfermedad linfoproliferativa, quizá por defectos atribuibles a los linfocitos T similares a los que se observan en individuos con SIDA, también son muy susceptibles a la salmonelosis diseminada. La diseminación metastásica con *Salmonella* es un riesgo significativo cuando ocurre bacteriemia. Estos microorganismos poseen la capacidad singular de colonizar sitios con anomalías estructurales preexistentes, lo que incluye placas ateroescleróticas, sitios de neoplasias y las meninges (en especial en lactantes). Las infecciones óseas por *Salmonella* por lo común afectan a los huesos largos; se encuentran en riesgo particular sitios con traumatismos, lesiones por drepanocitosis y sitios con prótesis esqueléticas.

La bacteriemia es más común y más grave en individuos con inmunodepresión

Los sitios metastásicos suelen estar relacionados con sitios de lesión previa, en particular por drepanocitosis

Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una infección multiorgánica por bacterias del género *Salmonella* que se caracteriza por fiebre prolongada, bacteriemia sostenida y afección profunda de los ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y bazo. La manifestación de tifoidea (**figura 33-10**) se ha documentado bien en estudios en voluntarios humanos realizados durante estudios de vacunación. La duración promedio del periodo de incubación es de 13 días y el primer signo de la enfermedad es la fiebre asociada con cefalea. La fiebre se incrementa en forma escalonada en las siguientes 72 h. Es característica una reducción relativa del pulso, que se encuentra fuera de proporción con el incremento de la temperatura. En pacientes sin tratamiento, el incremento de la temperatura persiste por semanas. Aparece un exantema leve (roséola tifoídica) durante los primeros días en el tórax y abdomen. Estas manchas son pocas en número, por lo que pueden pasarse por alto con facilidad, en especial en personas de piel oscura. Muchos pacientes presentan estreñimiento, aunque quizá una tercera parte de los pacientes cursan con diarrea leve. Conforme progresa la enfermedad sin tratamiento, se incrementa el número de pacientes que presentan diarrea.

Fiebre que se incrementa de manera gradual con lentitud y que dura varias semanas

Diarrea intermitente o ausente

Es evidente que la infección crónica de la sangre es un trastorno grave y que los efectos de las endotoxinas pueden provocar miocarditis, encefalopatía o coagulación intravascular diseminada. Además, la bacteriemia persistente puede ocasionar infección de otros sitios. Es de particular importancia el árbol biliar, pues causa reinfección del tubo digestivo y diarrea en etapas avanzadas de la enfermedad. También pueden ocurrir infección de vías urinarias y lesiones metastásicas a hueso, articulaciones, hígado y meninges. Sin embargo, la complicación más importante de la fiebre tifoidea es la hemorragia por perforación del íleon terminal o en la porción proximal del colon, en el sitio donde se ubican las placas de Peyer necróticas. Éstas se presentan en pacientes cuya diarrea ha progresado por dos semanas o más.

La infección del árbol biliar ocasiona reinfección intestinal

Ocurre infección metastásica en vías urinarias, hueso y articulaciones

DIAGNÓSTICO

Los cultivos de *Salmonella* en sangre o heces constituyen el método diagnóstico primario. En etapas tempranas de la evolución de la fiebre tifoidea, es más probable que se obtengan cultivos positivos de sangre que de cualquier otro sitio. Los medios utilizados para el cultivo de heces son los mismos que se emplean para *Shigella*. La incapacidad para fermentar lactosa y para la producción de sulfuros de hidrógeno a partir de aminoácidos que contengan azufre son características utilizadas para identificar colonias sospechosas en

medios de cultivos selectivos. Las pruebas bioquímicas se utilizan para identificar el género y los antisueros para el serogrupo se encuentran disponibles en laboratorios grandes para confirmación. Las bacterias Typhi tienen un patrón de reacción bioquímica que es suficiente para identificarlas sin referencia a su serogrupo (D). Todos los aislados deben enviarse a laboratorios de salud pública para confirmación y vigilancia epidemiológica. Las pruebas serológicas ya no se utilizan para el diagnóstico.

Se realizan cultivos sistemáticos de heces y de sangre
Las bacterias Typhi tienen aspectos característicos

TRATAMIENTO

El método terapéutico primario para la gastroenteritis por *Salmonella* consiste en la reposición de líquidos y electrólitos y el control de náusea y vómito. No suele ser apropiada la antibioticoterapia porque tiende a incrementar la duración y frecuencia del estado de portador. Cuando se utiliza para erradicar el estado de portador, los resultados suelen ser erráticos y por lo común fallan en presencia de afección concomitante de la vía biliar. Por tanto, el uso de antimicrobianos en gastroenteritis por *S. enterica* se restringe a individuos con infecciones graves o factores de riesgo subyacentes, en particular en niños. En tales casos, los antimicrobianos se perciben como una medida para evitar la diseminación sistémica.

Los antimicrobianos son de uso limitado en las gastroenteritis

El tratamiento con antimicrobianos está claramente indicado en la fiebre tifoidea. El cloranfenicol y después la ampicilina fueron los primeros antibióticos utilizados y producían reducción de las tasas de mortalidad de 20% a menos de 2%. Estos fármacos hoy en día están limitados por la resistencia; las nuevas cefalosporinas (ceftriaxona, cefixima) y la ciprofloxacina han tomado su lugar como fármacos de primera línea. Con el tratamiento antimicrobiano apropiado, los pacientes mejoran en 24 a 48 h, la temperatura regresa a cifras normales en tres a cinco días y por lo general se encuentran bien en 10 a 14 días.

Los antibióticos son eficaces pero las resistencias son comunes

PREVENCIÓN

Las vacunas de bacterias enteras muertas han estado disponibles para la tifoidea desde finales del siglo XIX y producen protección en un intervalo de 50 a 70%. Nuevas vacunas incluyen aquella que utiliza cepas vivas atenuadas de bacterias Typhi y una vacuna que contenga polisacáridos que incluyen el antígeno Vi. Las nuevas vacunas producen una protección un poco más elevada, pero ésta no dura más de unos cuantos años. Las nuevas vacunas contienen antígenos Vi conjugados con proteínas bacterianas en la forma en que ocurre con vacunas contra meningococo, neumococo y Hib. Han mostrado ser promisorias tanto por su alta eficacia como porque pueden utilizarse en niños menores de cinco años. No se cuenta con vacunas para humanos contra otros serotipos de *Salmonella*. El suministro de agua potable y el tratamiento de los portadores ocasionarán la desaparición de la fiebre tifoidea. La importancia de los portadores y de las medidas sanitarias fue evidente en la epidemia de tifoidea de 1973 en trabajadores migrantes en Florida. Se rastreó el origen hasta una fuga de aguas residuales en el suministro de agua, fallas en la cloración y estado de portador crónico. Se requirieron las tres situaciones para sostener la epidemia cuando se contaba con una infraestructura sanitaria adecuada.

Las vacunas contra la tifoidea tienen eficacia moderada
Las medidas sanitarias y de salud pública pueden eliminar la infección por Typhi

YERSINIA

Bacteriología

Desde el punto de vista morfológico, *Yersinia* es un cocobacilo y conserva el colorante en los extremos de la célula (coloración bipolar). Las características metabólicas y de proliferación son las mismas que para otras enterobacterias, aunque algunas cepas crecen con mayor lentitud o tienen temperaturas óptimas de proliferación inferiores a 37 °C. El género incluye 11 especies, de las cuales *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis* y *Yersinia enterocolitica* son patógenas para humanos. *Y. pestis* es homogénea desde el punto de vista antigénico, pero *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica* tienen múltiples serotipos de antígenos O y H. *Yersinia* es patógeno sobre todo en animales, con transmisión ocasional a humanos por medio de contacto directo o indirecto. *Y. pestis* es la causa de la peste y se revisa en el capítulo 36, aunque las características de su patogenia que son comunes con otras bacterias del género *Yersinia* se muestran a continuación.

Son cocobacilos que crecen a temperaturas variables
Patógenos humanos relacionados con los animales

Enfermedades por *Yersinia* (*Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica*)

EPIDEMIOLOGÍA

En animales, *Y. pseudotuberculosis* causa seudotuberculosis, enfermedad que se caracteriza por necrosis local e inflamación granulomatosa en ganglios linfáticos, bazo e hígado. El sitio de entrada para humanos es el tubo digestivo, tal vez mediante el consumo de agua o alimentos contaminados. En la mayor parte de los casos son los animales (lo que incluye animales silvestres) la causa más común de la infección, aunque se desconoce el mecanismo exacto de transmisión. Existe una notable variación geográfica en la frecuencia de infecciones por *Y. enterocolitica*. Las tasas más elevadas se reportan en países escandinavos y en otros países europeos, con tasas mucho más bajas en el Reino Unido y en EUA. Las bajas tasas de aislamiento pueden atribuirse en parte a la dificultad para aislar *Y. enterocolitica* en muestras de heces.

Se transmite por la ingestión de una fuente de origen animal
Existe una gran variación geográfica

PATOGÉNESIS

Yersinia enteropatógena penetra en el hospedador humano mediante alimentos contaminados e invade las células M de las placas de Peyer. El proceso de invasión y sus efectos en la célula hospedadora dependen de una amplia gama de factores de virulencia que se despliegan bajo una compleja regulación genética y ambiental. Estas proteínas incluyen la **invasina**, que se une a las integrinas en la superficie de las células hospedadoras, y la proteína efectora deno-

minada **Yops**, la cual es suministrada por otro sistema de secreción de inyección (tipo III). Cuando se inyecta en la célula hospedadora desencadena efectos citotóxicos, lo que incluye alteración de las vías bioquímicas (desfosforilación, cinasa de serina) y alteración de funciones sensoriales y de citoesqueleto de actina.

Hay invasión de las células M intestinales
Yops altera la función celular

Algunos de los factores de virulencia producidos por *Yersinia* son regulados en un sistema en el cual la expresión responde a la temperatura o a la concentración de calcio libre (Ca^{2+}). La temperatura fisiológica en el hospedador mamífero es diferente de la que se encuentra en un insecto o en el ambiente, y la concentración de calcio extracelular es notablemente diferente de la que se encuentra en los líquidos extracelulares. Al percibir al medio ambiente, *Yersinia* es capaz de expresar o suprimir factores de virulencia en diferentes etapas del proceso patógeno. Los resultados parecen estar programados para apoyar la estrategia patógena de *Yersinia*, la cual consiste en paralizar la actividad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos defensores con el fin de nulificar la respuesta inmunitaria celular del hospedador. Los determinantes de la virulencia están codificados en el cromosoma bacteriano y en plásmidos que contienen genes para los aparatos de secreción y para Yops. Otro componente genético son las islas de patogenicidad, que se encuentran sólo en tres especies patógenas pero no en las restantes bacterias del género *Yersinia*.

El Ca^{2+} y la temperatura regulan la expresión de factores de virulencia
Los plásmidos y las islas de patogenicidad contienen los genes de virulencia

Los resultados biológicos de este proceso extraordinario y multifactorial consisten en el incremento de la capacidad patógena de las bacterias del género *Yersinia* para entrar y replicarse en el sistema reticuloendotelial y retrasar la respuesta inmunitaria celular. Esto conduce a la formación de microabscesos y destrucción de la estructura de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Los síntomas sistémicos que se observan con la diseminación pueden atribuirse en gran medida a los efectos de las endotoxinas.

La diseminación conduce a la formación de microabscesos en los ganglios linfáticos

Y. pestis es una variante especializada estrechamente relacionada con *Y. pseudotuberculosis*. En lugar de entrar a través del tubo digestivo, *Y. pestis* alcanza los linfáticos cutáneos por la mordedura de una pulga infectada. Tiene sus propias adhesinas similares a la invasina y dos plásmidos que no se encuentran en *Yersinia* enteropatógena. Factores de virulencia singulares para *Y. pestis* incluyen una proteína capsular antigénica con propiedades antifagocíticas, una proteasa activadora de plasminógeno que favorece la adherencia a la membrana basal y una fibrinolisina que participa en la supervivencia en la pulga.

Y. pestis tiene cápsula, activador de plasminógeno y fibrinolisina

Infecciones por *Yersinia*: aspectos clínicos

Y. enterocolitica y *Y. pseudotuberculosis* causan linfadenitis mesentérica aguda, un síndrome que consiste en fiebre y dolor abdominal que a menudo es similar a la apendicitis aguda. *Y. enterocolitica* también produce una amplia variedad de manifestaciones. Las más comunes de éstas incluyen enterocolitis, que suele ocurrir en niños. Se caracteriza por fiebre, diarrea y dolor abdominal. También causa un cuadro similar a fiebre tifoidea, ileítis terminal y síndrome poliartrítico asociado con sus manifestaciones diarreicas. Pocos laboratorios en EUA realizan pruebas sistemáticas de detección para *Yersinia* porque los resultados son bajos y no se cuenta con un buen medio de cultivo selectivo.

La linfadenitis mesentérica ocasiona dolor abdominal
No se busca de manera sistemática *Yersinia* en heces

La utilidad del tratamiento antimicrobiano en las infecciones entéricas por *Yersinia* es incierta, porque por lo común ceden en forma espontánea. *Y. pseudotuberculosis* es susceptible a la ampicilina, cefalosporinas, aminoglucósidos y tetraciclinas, pero *Y. enterocolitica* suele ser resistente a penicilinas y cefalosporinas mediante la producción de betalactamasas.

Los antimicrobianos tienen efecto variable

OTRAS ENTEROBACTERIAS

Todas las enterobacterias son capaces de producir infecciones oportunistas del tipo revisado en la sección de *E. coli*. Ninguna se considera causa demostrada de enfermedad entérica, aunque no existen dudas de que se demostrará en el futuro. A continuación se revisan los géneros aislados con frecuencia al menos moderada. Hay otras especies menos comunes.

KLEBSIELLA

Las características bacteriológicas más distintivas del género *Klebsiella* son la ausencia de motilidad y la presencia de una cápsula de polisacáridos. Esto da a las colonias su aspecto mucoide, brillante y forma la base para el sistema de serotipificación. Se han definido más de 70 tipos capsulares, lo que incluye algunos con reacciones cruzadas con las de otros patógenos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Estudios limitados sugieren que la cápsula interfiere con la activación del complemento en una forma similar a la de otros patógenos encapsulados. Varios tipos de pilosidades también se encuentran presentes en la superficie y probablemente faciliten su adherencia al epitelio de los aparatos respiratorio y urinario.

La cápsula de polisacáridos bloquea la activación del complemento

K. pneumoniae es la especie más común y es capaz de causar neumonía lobular clásica, una característica de otras bacterias encapsuladas. La mayor parte de las neumonías por *Klebsiella* son indistinguibles de las producidas por otras enterobacterias. De todas las enterobacterias, *Klebsiella* se encuentra entre las más resistentes a los antimicrobianos.

A menudo es resistente a múltiples fármacos

ENTEROBACTER

Las bacterias del género *Enterobacter* por lo común fermentan lactosa con rapidez y producen colonias similares a las de *Klebsiella*, aunque no tienen el aspecto mucoide. Una característica diferencial es su motilidad por flagelos peritricos, que por lo común están presentes en bacterias del género *Enterobacter*, pero que se encuentran ausentes de manera uniforme en bacterias del género *Klebsiella*. El género *Enterobacter*, por lo común menos virulento que *Klebsiella*,

suele encontrarse en infecciones mixtas, en cuyo caso su importancia debe decidirse con base en información clínica y epidemiológica. En varios brotes epidémicos intrahospitalarios que se han rastreado a soluciones parenterales contaminadas se ha demostrado la participación de bacterias del género *Enterobacter*. Además de la ampicilina, la mayor parte de los aislados son resistentes a cefalosporinas de primera generación, pero pueden ser susceptibles a generaciones más avanzadas de cefalosporinas; no obstante, con frecuencia relativa ocurre la producción de mutantes que elaboran betalactamasas y confieren resistencia a muchas cefalosporinas.

Virulencia modesta pero se relaciona con contaminación hospitalaria

SERRATIA

Las cepas de *Serratia* fermentan lactosa con lentitud (3 a 4 días), si acaso lo hacen. Algunas producen colonias características de color rojo ladrillo. Aunque menos común, este género produce la misma variedad de infecciones oportunistas que se observan con el resto de las enterobacterias. Las cepas de *Serratia* muestran resistencia consistente a la ampicilina y cefalotina, con la adición frecuente de resistencia a diversos antimicrobianos, lo que incluye aminoglucósidos. Las infecciones esporádicas y brotes nosocomiales con cepas multirresistentes han sido difíciles de controlar.

La coloración rojiza y resistencia a múltiples fármacos son aspectos característicos

CITROBACTER

El género *Citrobacter*, aunque desde los puntos de vista bioquímico y serológico es similar a *Salmonella*, es poco común que cause infecciones oportunistas. Al igual que muchas otras enterobacterias, las cepas de *Citrobacter* pueden estar presentes en la flora intestinal normal y causar infecciones oportunistas. Pese a reportes de asociación con enfermedad diarreica, la evidencia disponible a la fecha no indica que *Citrobacter* deba considerarse como patógeno entérico. *C. freundii* se ha asociado con meningitis neonatal y absceso cerebral.

Son poco comunes las infecciones oportunistas y el absceso cerebral

PROTEUS, PROVIDENCIA Y MORGANELLA

Proteus, Providencia y *Morganella* son patógenos oportunistas que se encuentran con frecuencia variable en la flora intestinal normal. *Proteus mirabilis* es el miembro aislado más a menudo de este grupo y es una de las enterobacterias más susceptibles a las penicilinas; esta característica incluye susceptibilidad moderada a la penicilina G. Otras bacterias del género *Proteus* por lo común son resistentes a la ampicilina y cefalosporinas. *P. mirabilis* y *Proteus vulgaris* comparten la capacidad de esparcirse sobre la superficie del medio de cultivo, más que permanecer confinadas a colonias aisladas. Esta característica las hace fácilmente identificables en el laboratorio, a menudo con consternación del personal de laboratorio porque su crecimiento diseminado abarca a otros microorganismos en cultivo y por tanto retrasa su aislamiento. Este modo de crecimiento diseminado, junto con su motilidad, pueden facilitar la producción de infección de vías urinarias por el desplazamiento de *Proteus* a través de catéteres urinarios. *Proteus* y *Morganella* difieren de otras enterobacterias en cuanto a la producción de una ureasa muy potente, que facilita su rápida identificación. También contribuye a la formación de cálculos urinarios y produce alcalinidad y un olor a amoniaco de la orina. Las bacterias del género *Providencia* no producen ureasa, son aisladas con menos frecuencia y en términos generales son las más resistentes como grupo a los antimicrobianos.

Algunas especies se caracterizan por extenderse sobre la placa del medio de cultivo

La producción de ureasa se relaciona con la formación de cálculos urinarios

ESTUDIO DE CASO

HAMBURGUESAS Y HEMORRAGIA

Una mujer de 24 años de edad acude a valoración a la sala de urgencias del hospital con cuadro de náusea, vómito y diarrea no sanguinolenta que más tarde progresó a diarrea sanguinolenta. Cuatro días antes ella había consumido hamburguesas en un restaurante de comida rápida. Se inició la reposición de líquidos perdidos por la diarrea con la administración de 2 L de soluciones intravenosas. Su estado mejoró y fue enviada a su domicilio con fármacos antieméticos.

Dos días más tarde los síntomas no habían resuelto; persistieron el vómito, náusea y diarrea sanguinolenta con dolor abdominal cólico y mareo en posición erguida. Regresó a la sala de urgencias, donde fue hospitalizada, se administraron soluciones intravenosas y fue dada de alta después de dos días de hospitalización. Se obtuvo una muestra de heces para cultivo.

Tres días más tarde la paciente despertó con vómito y llamó a su médico privado. Se realizaron exámenes de laboratorio con los siguientes resultados: nitrógeno ureico sanguíneo 67.0 mg/100 ml (referencia 7-19), leucocitos de 13 100/ml; hemoglobina 7 g/100 ml (referencia a 11.5-15.5), recuento plaquetario de 75 000/µl (referencia >150 000). El cultivo de heces tomado con anterioridad fue positivo para *E. coli* O157:H7.

La paciente fue enviada a la unidad de cuidados intensivos el mismo día y su estado de salud se reportó como grave. Se encontraba fatigada, muy deshidratada, con dolor abdominal a la palpación y dorsalgia pero sin manifestaciones neurológicas. Sólo se administraron esteroides además de plasmaféresis, la cual se realizó cinco veces durante su hospitalización. Presentó recuperación gradual y fue dada de alta.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de las siguientes es el origen probable de la infección de esta paciente?

A. Carne de vaca colonizada
B. Trabajador del restaurante con colonización
C. Agua del restaurante contaminada
D. Miembro de la familia
E. Aire del restaurante

■ ¿Cuál es el producto bacteriano principalmente causante de la hemorragia y la lesión renal?

A. Endotoxinas
B. Toxina α

C. Toxina lábil (LT)
D. Toxina estable (ST)
E. Toxina Shiga (Stx)

■ Si la hamburguesa fue el origen de la infección, ésta pudo haberse prevenido, ¿por cuál de los siguientes métodos?:

A. Detección en los trabajadores del restaurante
B. Lavado de manos
C. Desinfectantes
D. Cocción completa
E. Profilaxis con antibióticos

RESPUESTAS

1(A), **2**(E), **3**(D)

CAPÍTULO 34

Legionella

La serie de muertes provocadas por un brote epidémico de una enfermedad respiratoria misteriosa en Filadelfia se incrementó de 2 a 25, por lo que los investigadores médicos aceleraron los esfuerzos para buscar una sustancia química o un veneno como posible causa de la enfermedad.

—*The New York Times*, 7 de agosto de 1976

Legionella es un género de bacilos gramnegativos que adquieren su nombre del brote epidémico que surgió en la Convención de Legionarios Estadounidenses, cuando se describió por primera vez. La designación de la especie que es la principal patógena para seres humanos, *Legionella pneumophila*, refleja su propensión a causar neumonía. Hoy se sabe que las bacterias del género *Legionella* tienen una amplia distribución en el ambiente.

Bacteriología

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Legionella pneumophila es un bacilo gramnegativo delgado, pleomórfico, que puede presentar una forma elongada, filamentosa, de hasta 20 µm de longitud. En muestras clínicas, el microorganismo se tiñe mal o no se tiñe en lo absoluto por las tinciones habituales de Gram o con las tinciones histológicas usuales; sin embargo, puede demostrarse su presencia con ciertos métodos de impregnación de plata (tinción de Dieterle) y por tinciones simples sin etapas de decoloración. Pueden presentar flagelos polares, subpolares y laterales. La mayor parte de las bacterias del género *Legionella* son móviles y no suelen encontrarse esporas.

Bacilos gramnegativos que se tiñen con dificultad

Desde el punto de vista estructural, *L. pneumophila* tiene características similares a las de las bacterias gramnegativas con una membrana externa típica, una capa delgada de proteoglucanos y una membrana citoplásmica. La toxicidad del lipopolisacárido (LPS) de *L. pneumophila* es significativamente inferior que la de otras bacterias gramnegativas como *Neisseria* y enterobacterias. Esto se ha atribuido a la constitución química de las cadenas laterales de los LPS, que constituyen un homopolímero de un carbohidrato poco común (ácido legioamínico), que confiere a la superficie celular la característica de ser fuertemente hidrófoba. Se ha postulado que el estado hidrófobo puede favorecer la adherencia de las células bacterianas a las membranas o su concentración en aerosoles.

Los lipopolisacáridos son menos tóxicos que los de la mayor parte de las bacterias gramnegativas

Las cadenas laterales son hidrófobas

CRECIMIENTO Y CLASIFICACIÓN

Las bacterias del género *Legionella* no crecen en medios bacteriológicos enriquecidos comunes, como el agar sangre. Esto se debe a las necesidades de cierto aminoácido (L-cisteína), iones férricos y condiciones ligeramente ácidas (pH óptimo de 6.9). Incluso cuando se satisfacen estos requerimientos, el crecimiento bajo condiciones aerobias es lento y se necesitan dos a cinco días para producir colonias que tengan una superficie característica con aspecto de vidrio despulido.

Para su crecimiento se requiere hierro y un pH bajo

Debido a la dificultad de cultivar *Legionella*, hay pocas propiedades fenotípicas para utilizarlas en su clasificación. Es posible demostrar de manera directa algunas acciones enzimáticas (catalasa, oxidasa, betalactamasa), pero las otras pruebas taxonómicas metabólicas y de cultivo que se utilizan para clasificar otras bacterias no pueden aplicarse al género *Legionella*. Así, la clasificación depende en gran medida de características antigénicas, análisis químicos y comparaciones de homología de ácidos nucleicos.

Es posible demostrar nuevas propiedades fenotípicas

La clasificación se basa en la estructura antigénica y en la homología del DNA

L. pneumophila tiene numerosos serogrupos (16) y hay casi 50 especies adicionales de *Legionella* (p. ej., *L. longbeachae*, *L. bozemanii*, *L. dumoiffii*, *L. micdadei*). La cepa Philadelphia original (serogrupo 1) es todavía la más común y un número limitado de serogrupos de *L. pneumophila* (1 a 4) constituyen de 80 a 90% de los casos. De infecciones en humanos se han aislado menos de la mitad de especies diferentes de *L. pneumophila*.

Existen varios serogrupos de *L. pneumophila* y de especies de bacterias del género *Legionella*

Enfermedad del legionario

CÁPSULA CLÍNICA

Las bacterias del género *Legionella* se inhalan hacia el pulmón de una fuente acuática en el ambiente. Una vez ahí, producen una neumonía destructora que se caracteriza por cefalea, fiebre, escalofríos, tos seca y dolor torácico. Aunque pueden existir focos múltiples en ambos pulmones con extensión a la pleura, es muy poco común la diseminación fuera del aparato respiratorio.

EPIDEMIOLOGÍA

Un brote epidémico muy publicitado de neumonía entre asistentes a la Convención de la Legión Norteamericana de 1976, en Filadelfia, condujo al aislamiento de un agente infeccioso que no se había identificado con anterioridad, *L. pneumophila*. El evento fue singular en la historia de la medicina. Por meses el público estadounidense elaboró teorías sobre las posibles causas que iban desde sabotaje químico hasta viroides; existía el temor de que ocurriera algo similar a la novela de Michael Crichton publicada en 1969, *La cepa de Andrómeda*. Fue decepcionante encontrar que un bacilo gramnegativo que no podía teñirse ni cultivarse por los métodos comunes era el causante de la enfermedad. La investigación de los *Centers for Disease Control and Prevention* fue un ejemplo sobresaliente de los beneficios de perseguir la evidencia epidemiológica hasta encontrar la causa microbiológica que explica el cuadro. Hoy se sabe que la enfermedad había ocurrido por muchos años. Se han detectado anticuerpos específicos y microorganismos en materiales conservados desde el decenio de 1950-1959, y un misterioso brote epidémico interhospitalario en 1965 se resolvió retrospectivamente mediante el estudio de muestras preservadas. Hoy en día, la mayor parte de los casos de enfermedad del legionario en EUA son causados por unos cuantos serotipos de *L. pneumophila*, lo que incluye la cepa original Philadelphia, pero existe una notable variación en todo el mundo. En la región occidental de Australia, *L. longbeachae* es la especie predominante.

Un brote epidémico en 1976 condujo al descubrimiento de una nueva bacteria

Los brotes epidémicos iniciales se han controlado

En la Naturaleza, las bacterias del género *Legionella* se encuentran distribuidas en lagos de agua dulce, ríos y sedimentos de aguas subterráneas. También se encontraron en tierra húmeda de macetas, en el barro y en las riberas de los ríos. En estos sitios también existían como parásitos de protozoarios, lo que incluyó numerosas especies de amibas, que parecían ser el reservorio ambiental. La transmisión a las personas ocurre cuando se crean aerosoles en suministros de agua creados por los humanos, en las cuales se encuentra la bacteria *Legionella*. La mayor parte de los brotes epidémicos ha ocurrido en grandes edificios como hoteles, fábricas y hospitales con torres de enfriamiento o en alguna parte del sistema de aire acondicionado como vehículo de diseminación. Algunos brotes epidémicos hospitalarios han implicado dispositivos respiratorios y agua potable proveniente de partes del sistema de agua caliente como grifos y duchas. Incluso el aerosol utilizado en los supermercados para hacer que los vegetales tengan aspecto fresco se ha identificado como fuente de brotes epidémicos. Las bacterias del género *Legionella* pueden persistir en suministros de agua pese a procedimientos estándar de desinfección, en particular cuando el agua se encuentra caliente y las tuberías contienen zonas de bajo flujo que comprometen el acceso al cloro.

Las amibas en agua dulce actúan como reservorios

Las infecciones se relacionan con aerosoles distribuidos a través de sistemas de humidificación y enfriamiento

Es difícil informar la incidencia general de las infecciones por *Legionella*, porque la mayor parte de la información se ha obtenido de brotes epidémicos, los cuales constituyen sólo una pequeña parte de los casos totales. Las estimaciones basadas en seroconversiones sugieren que en EUA ocurren casi 25 000 casos cada año. La tasa de ataque entre los individuos expuestos se calcula en menos de 5% y los casos graves se limitan a individuos con inmunodepresión. La transmisión de persona a persona no se ha documentado y los microorganismos no se han aislado de individuos sanos. Los cultivos en amibas de vida libre producen células de *Legionella* que son más resistentes a las variaciones ambientales (ácido, temperatura, presión osmótica) y tienen mayor tendencia a la infectividad.

Se desconoce si existe transmisión de persona a persona o a través de portadores

La tasa de enfermedad entre individuos expuestos es baja

PATOGÉNESIS

L. pneumophila es notable por su propensión para atacar el pulmón, dando origen a una neumonía necrosante de focos múltiples. Desde el punto de vista microscópico, el proceso afecta los alvéolos y los bronquiolos terminales, respetando relativamente los bronquiolos de mayor calibre y los bronquios (**figura 34-1**). El exudado inflamatorio contiene fibrina, neutrófilos polimorfonucleares (PMN), macrófagos y eritrocitos. Una característica notable es la preponde-

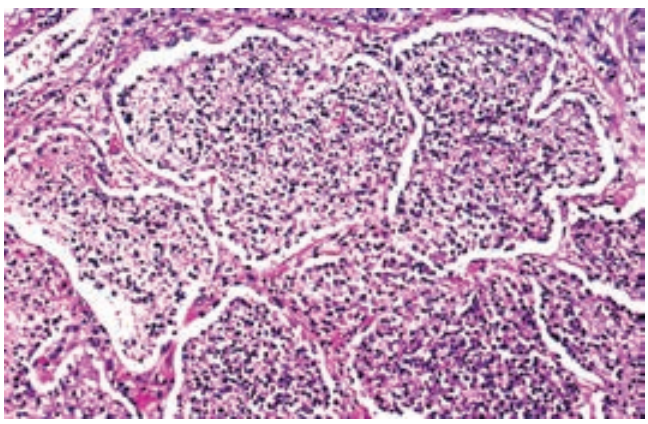


FIGURA 34-1. ***Legionella pneumophila.*** Observe que los alvéolos están llenos de exudado. Algunos de los tabiques alveolares han iniciado su degeneración. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

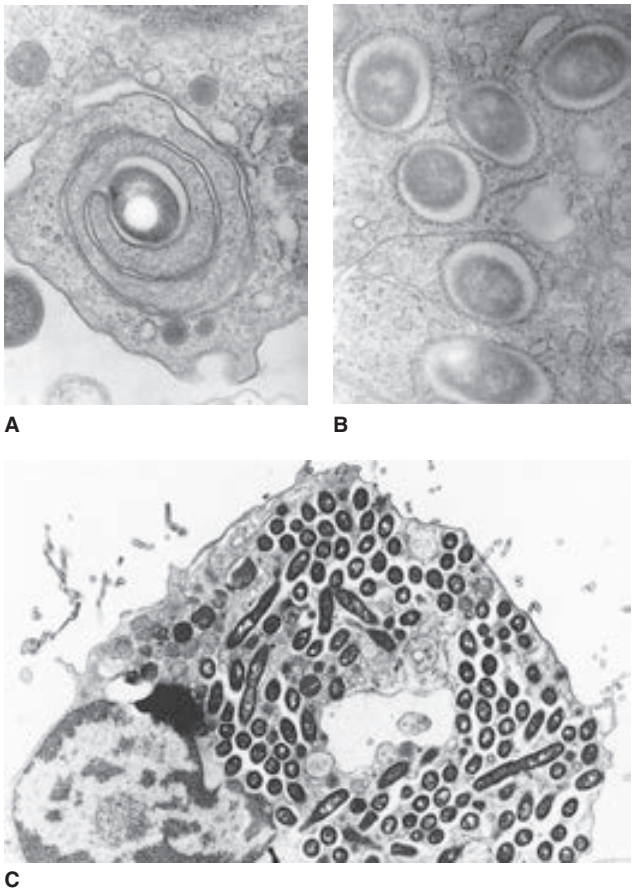


FIGURA 34-2. Multiplicación de *Legionella pneumophila* en macrófagos humanos. *L. pneumophila* entra en las células por medio de fagocitosis (**A**) y el fagosoma creado es recubierto por ribosomas y mitocondrias (**B**). Las bacterias se multiplican en el interior del macrófago para alcanzar grandes cantidades (**C**). (Cortesía de Dr. Marcus Horwitz.)

rancia de las bacterias en fagocitos y la destrucción lítica de las células inflamatorias.

Fuerte tropismo por el pulmón

Neumonía multifocal necrosante con bacterias intracelulares

L. pneumophila es un patógeno intracelular facultativo. Su patogenicidad depende de su capacidad de sobrevivir y multiplicarse en células de la serie monocitos-macrófagos. Las bacterias inhaladas de *Legionella* alcanzan los alveolos, donde se unen a su objetivo, el macrófago alveolar. En este proceso, se ayudan por medio de pilosidades y proteínas de membrana externa (OMP), las cuales se unen a componentes del complemento. Otra OMP, denominada **potenciador de la invasión de macrófagos (Mip)**, facilita las etapas iniciales de la entrada de la célula en la vacuola endocítica.

Patógeno intracelular facultativo que se multiplica en macrófagos alveolares

Los OMP facilitan la entrada al fagocito a través de una vacuola especializada

En el interior de la vacuola, las bacterias continúan replicándose al prevenir la fusión de fagosoma-lisosoma y evitar la acidificación destructiva y digestión enzimática que ocurre con ello. En su lugar, el endosoma que contiene *Legionella* recluta vesículas secretoras del retículo endoplásmico (RE) remodelándola en el retículo endoplásmico rugoso. La morfología de la vacuola de replicación creada se muestra en la **figura 34-2**. *L. pneumophila* parece lograr este control del fagocito mediante el uso de un sistema que secreta proteínas capaces de modular el tráfico de vesículas de la célula hospedadora y evitar el transporte hacia el lisosoma. Otros elementos del éxito intracelular del microorganismo incluyen su capacidad para extraer hierro de la transferrina y la producción de una toxina peptídica que inhibe la activación de los mecanismos de destrucción oxidativa empleados por los fagocitos. Así, en lugar de ser destruida por los mecanismos bactericidas de los fagocitos, *L. pneumophila* se multiplica con libertad (**figura 34-3**). La inducción de la apoptosis y la formación de una toxina formadora de poros finalmente conducen a la muerte del macrófago. La lisis de los macrófagos libera una nueva población de células de *Legionella*, que repite el ciclo infeccioso. Las múltiples enzimas de degradación que se liberan en este proceso ocasionan las lesiones destructivas en el pulmón y un efecto de toxicidad sistémica que pueden estar relacionados con la liberación de citocinas.

Las proteínas secretadas bloquean la fusión del fagosoma con el lisosoma

El control del tráfico vesicular crea una vacuola de replicación

Los eventos intracelulares son similares en las amibas

INMUNIDAD

De la misma forma en que la multiplicación intracelular es la clave de la virulencia de *L. pneumophila*, la detención de su proliferación por mecanismos de inmunidad innata y adaptativa es el aspecto más importante de la inmunidad. Este alto nivel de inmunidad innata contra la infección por *Legionella* de la mayor parte de las personas se relaciona con un patrón de respuesta con reconocimiento rápido desencadenado por receptores de tipo toll (TLR, *toll-like receptors*) en macrófagos y células dendríticas (cap. 2). Éstos incluyen TLR que reconocen patrones moleculares extraños relacionados con bacterias en general (lipopolisacáridos, peptidogluca-

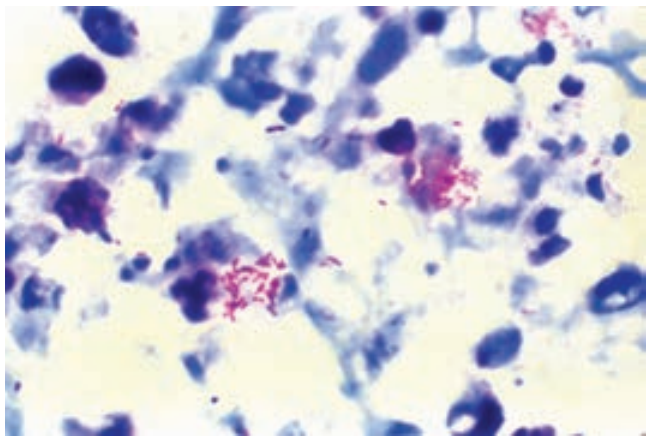


FIGURA 34-3. Legionelosis. La impronta de los pulmones muestra *L. pneumophila (teñida en rojo)* en su mayor parte en el interior de macrófagos alveolares. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

nos y otros) y también pueden incluir TLR ubicados en vesículas endocíticas que reconocen patrones que se encuentran en patógenos intracelulares, lo que incluye virus y algunos hongos. La activación de la respuesta inmunitaria adaptativa mediada por linfocitos T_H1 y sus citocinas asociadas (interferón, IL-12, IL-18) completa el proceso de activación de los macrófagos y la destrucción intracelular de *Legionella* invasora. El fracaso de este aspecto de la respuesta inmunitaria es la razón primaria en la mayor parte de los casos de enfermedad del legionario progresiva en individuos con inmunodepresión. Los anticuerpos formados en el curso de una infección por *Legionella* son útiles para el diagnóstico, pero no parecen ser importantes en la inmunidad. Se desconoce si los seres humanos que han tenido enfermedad del legionario están inmunizados contra la reinfección y la enfermedad. ::: receptores tipo peaje, pág. 20; respuesta de linfocitos T, pág. 25

Defensa innata desencadenada por TLR

Los macrófagos activados por citocinas limitan el crecimiento intracelular

Los anticuerpos son menos importantes

Legionelosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La legionelosis es una neumonía tóxica grave que inicia con mialgias y cefalea, seguida por fiebre de rápido incremento. Puede desarrollarse tos seca que más tarde se vuelve productiva, pero la producción de esputo no es una característica prominente. Los escalofríos, dolor torácico pleurítico, vómito, diarrea, confusión y delirio son manifestaciones que pueden estar presentes. Desde el punto de vista radiológico, se observa un infiltrado intersticial o en placas con tendencia a la progresión hacia consolidación nodular, que puede ser unilateral o bilateral. Las pruebas de función hepática a menudo indican cierta disfunción hepática. En los casos más graves, los pacientes empeoran de manera progresiva y ocurre estado tóxico en tres a seis días, y la enfermedad termina en estado de choque, insuficiencia respiratoria o ambos. La tasa de mortalidad general es cercana a 15%, pero puede ser de más de 50% en algunos brotes epidémicos hospitalarios. La mortalidad es particularmente elevada en pacientes con enfermedades graves subyacentes o con alteración de la inmunidad celular.

En 5% de los individuos expuestos ocurre neumonía tóxica grave

La mortalidad es alta en individuos con inmunodepresión

Una forma menos común de la enfermedad se conoce como **fiebre de Pontiac** (llamada así por el brote epidémico ocurrido en Michigan en 1968) y consiste en una enfermedad no neumónica con fiebre, mialgias, tos seca y un periodo corto de incubación (6 a 48 h). La fiebre de Pontiac cede en forma espontánea y puede representar una reacción a las endotoxinas o hipersensibilidad a componentes de *Legionella* o de sus hospedadores protozoarios.

La fiebre de Pontiac puede ser una respuesta de hipersensibilidad

DIAGNÓSTICO

El método diagnóstico establecido combina anticuerpos fluorescentes directos (DFA, *direct fluorescent antibody*) con cultivo de tejidos infectados. Para este propósito se prefiere una muestra de alta calidad, como aspirado pulmonar, líquido de lavado broncoalveolar o biopsia, porque el microorganismo podría no encontrarse en el esputo. La tinción de Gram no muestra bacterias porque se tiñen mal, pero los microorganismos se revelan con DFA utilizando conjugados específicos contra *L. pneumophila*. Estos conjugados utilizan anticuerpos monoclonales que se unen a todos los serotipos de *L. pneumophila,* pero no a bacterias diferentes a *L. pneumophila*. La prueba con DFA es rápida, pero da resultados positivos en sólo 25 a 50% de los casos demostrados por cultivo. ::: DFA, pág. 55

Se necesitan muestras de alta calidad

DFA es un estudio que se realiza con rapidez, pero tiene una sensibilidad de 50%

Los cultivos deben llevarse a cabo en agar de extracto de levadura de carbón amortiguado (BCYE, *buffered charcoal yeast extract*) que incluya complementos (aminoácidos, vitaminas, L-cisteína, pirofosfato férrico), que satisface las necesidades de crecimiento para *Legionella*. Se amortigua para satisfacer las condiciones ácidas óptimas para la proliferación de *Legionella* (pH 6.9). El aislamiento de bacilos gramnegativos grandes en un medio de cultivo BCYE después de 2 a 5 días y que no han crecido en medio de cultivo habituales (agar sangre, agar chocolate) debe considerarse como *Legionella*. El diagnóstico se confirma con tinción DFA de los frotis bacterianos preparados a partir de las colonias. El medio de cultivo BCYE también permite el aislamiento de bacterias del género *Legionella* diferentes a *L. pneumophila*.

Se necesitan cultivos en BCYE para el aislamiento

En los cultivos se aislarán otras especies

La dificultad y el lento crecimiento de los medios de cultivo junto con la baja sensibilidad de DFA han rechazado estos métodos en favor de otros. Esto condujo al desarrollo de procedimientos de amplificación de ácidos nucleicos para muestras respiratorias y métodos de inmunoanálisis para la detección de antígenos en orina. Los métodos de amplificación, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), han demostrado ser más rápidos y mucho más sensibles que DFA. Una prueba simple de detección de antigenuria con tiras reactivas ha demostrado ser sensible para el serogrupo 1 de *L. pneumophila*, el más común, pero menos sensible para otros serogrupos de bacterias del género *Legionella*. El principal obstáculo para el uso más amplio de estos métodos es que la legionelosis es poco común salvo en población inmunodeprimida. Esto tiende a limitar su disponibilidad a laboratorios de referencia y en hospitales que atienden a individuos con inmunodepresión. La demostración de un incremento significativo en los anticuerpos séricos se utiliza principalmente para el diagnóstico retrospectivo en estudios epidemiológicos.

La PCR es una prueba rápida y sensible

Por medio de antigenuria se detectan bacterias del serogrupo 1

TRATAMIENTO

La mejor información sobre el tratamiento antimicrobiano aún proviene del brote epidémico original en Filadelfia. La causa de la legionelosis se desconocía por completo en ese momento y los casos se trataron con diversos regímenes terapéuticos. Los pacientes tratados con eritromicina evolucionaron mejor que aquellos que recibieron penicilinas, cefalosporinas o aminoglucósidos. Más tarde se demostró que la mayor parte de las bacterias del género *Legionella* producen betalactamasas. La susceptibilidad *in vitro* y los estudios en animales han confirmado la actividad de la eritromicina y han demostrado que también existe actividad de tetraciclina, rifampici-

na y de las quinolonas más recientes. Aunque los otros antimicrobianos se utilizan en ocasiones en combinación, la eritromicina y macrólidos más nuevos (azitromicina, claritromicina) permanecen como los fármacos preferidos.

La eritromicina es el tratamiento preferido

La tetraciclina, rifampicina y quinolonas son tratamientos alternativos

PREVENCIÓN

La prevención de la legionelosis incluye reducir la producción de aerosoles en lugares públicos provenientes del agua que pudiera estar contaminada con *Legionella*. La prevención se complica por el hecho de que, comparadas con otras bacterias ambientales, las bacterias de *Legionella* son relativamente resistentes a la cloración y al incremento de la temperatura. Se han aislado bacterias de calentadores de agua que persisten en más de 50 °C. Los métodos para descontaminación de los sistemas de agua aún continúan en evaluación. Algunos brotes epidémicos se han abortado con la hipercloración, al corregir el funcionamiento inapropiado en sistemas de aguas o al incrementar de manera transitoria la temperatura del sistema por arriba de 70 °C. La instalación de sistemas de ionización de plata y de cobre similares a los utilizados en albercas ha resultado eficaz como último recurso en hospitales contaminados con cuadros recurrentes de legionelosis nosocomial.

El objetivo primario consiste en evitar la formación de aerosoles contaminados con *Legionella*

En instituciones puede ser necesario incrementar la temperatura, la hipercloración y la aplicación de iones metálicos

ESTUDIO DE CASO

NEUMONÍA LETAL POR UN BACILO GRAMNEGATIVO DESCONOCIDO

Un varón de 54 años de edad con mieloma múltiple fue hospitalizado por padecimiento de dos días de evolución con fiebre, náusea y diarrea. La exploración inicial de los campos pulmonares no reportó anomalías, pero durante los primeros tres días de la hospitalización desarrolló neumonía en el lóbulo inferior derecho y derrame pleural. El tratamiento inicial con antibióticos incluyó cefalotina, tobramicina y ticarcilina. Al tercer día se añadió eritromicina intravenosa.

Los cultivos iniciales de sangre, esputo, orina, líquido cefalorraquídeo y heces no demostraron el agente causal. Se obtuvo un aspirado transtraqueal que también fue negativo, incluyendo la prueba DFA para *Legionella*. La neumonía no se resolvió y continuó la fiebre en espigas. En el décimo tercer día de hospitalización se incrementó la dificultad respiratoria con hemorragia franca proveniente de la porción superior del aparato respiratorio y el paciente falleció.

En la autopsia, el dato más prominente fue bronconeumonía con organización focal y hemorragia en pulmón derecho. Las tinciones de tejidos pulmonares fueron negativas para Gram, metenamina argéntica y métodos acidorresistentes, pero la tinción argéntica de Dieterle reveló la presencia de bacilos cortos. Los cultivos pulmonares recuperaron bacilos gramnegativos, que crecían en medios aerobios en un medio de cultivo con extracto de levadura de carbón amortiguado, pero que no crecían en agar sangre o agar chocolate. Los microorganismos eran similares a *Legionella*, pero no se teñían con conjugados inmunofluorescentes para *Legionella pneumophila* y otras especies (*L. micdadei*, *L. longbeachae*, *L. gormanii*, *L. dumoffi*, *L. bozemanii*). Los microorganismos fueron enviados a los *Centers for Disease Control and Prevention*, donde finalmente fueron identificados como una nueva especie de *Legionella*.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál es el origen más probable de la infección de este varón?

A. Miembro de la familia
B. Agua
C. Alimentos
D. Insectos
E. Bioterrorismo

■ ¿Cuál fue el tipo celular que el microorganismo infectó al inicio en este paciente?

A. Células epiteliales ciliadas
B. Epitelio escamoso
C. Células de las microvellosidades
D. Célula M
E. Macrófago alveolar

■ ¿Cuál de los siguientes factores contribuye más a la capacidad de *Legionella* para multiplicarse en los fagocitos del hospedador?

A. Toxina formadora de poros
B. Acción de superantígenos
C. Estimulación de citocina
D. Inhibición de la fusión de lisosomas
E. Inhibición de la síntesis de proteínas

RESPUESTAS

1(B), **2**(E), **3**(D)

CAPÍTULO 35

Pseudomonas y otros bacilos gramnegativos oportunistas

Varios bacilos gramnegativos oportunistas de diversos géneros que no se revisan en otros capítulos se incluyen aquí. Con la excepción de *Pseudomonas aeruginosa*, rara vez causan enfermedad y con frecuencia se encuentran como contaminantes y como colonizadores de superficie. La importancia de su aislamiento en el material clínico depende de las circunstancias, del sitio de cultivo y de la situación clínica del paciente.

PSEUDOMONAS

Existe un gran número de especies de *Pseudomonas*, la más importante de las cuales es *P. aeruginosa*. El número de infecciones en humanos originadas por otras especies en conjunto es mucho más bajo que el producido por *P. aeruginosa* sola. Las bacterias del género *Pseudomonas* se encuentran más a menudo como colonizadores y contaminantes, pero son capaces de causar infecciones oportunistas. La asignación de nombres para las especies tiene poca importancia clínica además de diferenciarla de *P. aeruginosa*. Los reportes varían en cuanto a la frecuencia de su aislamiento en casos de bacteriemia, artritis, abscesos, heridas, conjuntivitis e infecciones de vías urinarias. En términos generales, a menos que se aísle en cultivos puros de muestras de alta calidad (toma directa), es difícil asignar importancia patógena a cualquiera de las diversas especies del género *Pseudomonas*. ::: muestra directa, pág. 50

P. aeruginosa es la más importante

Otras bacterias del género *Pseudomonas* causan infecciones oportunistas

Pseudomonas aeruginosa

Bacteriología

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo aerobio, móvil, gramnegativo que es más delgado y más pálido a la tinción que otras enterobacterias. Su característica bacteriológica más notable es la producción de pigmentos hidrosolubles de color. *P. aeruginosa* también muestra resistencia a los antimicrobianos de manera más consistente que todas las demás bacterias de importancia médica.

Bacilos productores de pigmentos que son resistentes a muchos antimicrobianos

P. aeruginosa es lo suficientemente versátil en cuanto a sus necesidades energéticas y de crecimiento como para utilizar moléculas simples como amoniaco y dióxido de carbono como sus únicas fuentes de nitrógeno y carbono. Así, no se requiere de medios enriquecidos para su cultivo y puede sobrevivir y multiplicarse en un amplio intervalo de temperatura (20 a 42 °C) en casi cualquier ambiente, lo que incluye entornos ricos en sales. El microorganismo utiliza mecanismos productores de energía por oxidación y altas concentraciones de oxidasa de citocromo (positivo para oxidasa). Aunque es necesaria una atmósfera aeróbica para el crecimiento y metabolismo óptimos, casi todas las cepas crecen con lentitud anaeróbicamente si hay nitrato como aceptor de electrones.

Crece en un medio aerobio con mínimos requerimientos

Las colonias son positivas para oxidasa

El crecimiento en todos los medios de aislamiento comunes es espectacular; las colonias tienen un borde fino. El crecimiento confluente a menudo les brinda un brillo metálico característico y emite un intenso olor "afrutado". En medios de cultivo, con la agar sangre por lo común produce hemólisis. La reacción positiva para la oxidasa de *P. aeruginosa* la diferencia de otras enterobacterias, y la producción de pigmentos azulosos, amarillentos o pardos la diferencia de la mayor parte de otras bacterias gramnegativas. El pigmento azuloso, conocido como **piocianina**, es producido sólo por *P. aeruginosa*. La **fluoresceína** es un pigmento amarillento que adquiere un color fluorescente bajo la luz ultravioleta y que es producido por *P. aeruginosa* y por otras bacterias del género *Pseudomonas* menos patógenas y de vida libre. La piocianina y la fluoresceína combinadas producen un color verde brillante que difunde a través del medio de cultivo.

La piocianina azul es producida sólo por *P. aeruginosa*

La fluoresceína amarillenta y la piocianina se combinan para producir un color verdoso

Los lipopolisacáridos (LPS) están presentes en la membrana externa como proteínas de porina, que pueden diferir de otras de la familia de las enterobacterias, pues ofrecen menos permeabilidad a una amplia variedad de moléculas, lo que incluye antibióticos. Las pilosidades están compuestas por monómeros repetidos de subunidades estructurales de pilina que se extienden desde la superficie celular. Un flagelo polar único impulsa con rapidez el microorganismo y facilita la fijación a los tejidos del hospedador.

Las proteínas porinas de membrana externa son relativamente impermeables

Una capa de exopolisacáridos mucoides se encuentra presente fuera de la pared celular en algunas cepas. Esta capa se crea por la secreción de **alginato**, un copolímero de ácidos manurónico y glucurónico. Se crea por la acción de varias enzimas que transforman de manera eficaz carbohidratos intermedios en polímeros de alginato. Todas las células de *P. aeruginosa* producen cantidades moderadas de alginato, pero aquellas con mutaciones en los genes reguladores producen cantidades excesivas del polímero. Estas mutantes aparecen como colonias mucoides muy notables en los cultivos provenientes del aparato respiratorio de pacientes con fibrosis quística.

El alginato secretado forma una capa adherente

La producción excesiva se debe a mutaciones reguladoras

La mayor parte de las cepas de *P. aeruginosa* produce múltiples productos extracelulares, lo que incluye la **exotoxina A (ExoA)** y otras enzimas con actividad de fosfolipasa, colagenasas, adenilato ciclasa o elastasa. ExoA es una proteína secretada que desactiva el factor 2 de elongación de las células eucariotas (EF-2) por ribosilación de ADP (ADPR). Lo anterior interrumpe la traducción, lo que conduce a detención de la síntesis de proteínas y muerte celular. Esta acción es similar a la de la toxina de la difteria, pero estas toxinas no están relacionadas. La **elastasa** actúa en diversos sustratos importantes desde el punto de vista biológico, lo que incluye la elastina, IgA e IgG humana, componentes del complemento y algunas colágenas. La **exoenzima S** (**ExoS**) y otras proteínas (ExoT, ExoY, ExoU) se transportan directamente a las células del hospedador por un sistema de secreción por inyección (tipo III). En el interior de la célula, ExoS actúa como proteína G reguladora que afecta el citoesqueleto, las vías de señalización e induce la apoptosis. ::: ADPR, págs. 279-280; sistemas de secreción, págs. 283-284

Se producen múltiples enzimas extracelulares

La acción de ExoA es similar a la de la toxina diftérica

ExoS se inyecta por sistemas de secreción

Enfermedad por *P. aeruginosa*

CÁPSULA CLÍNICA

P. aeruginosa produce infección en una amplia gama de tejidos como el pulmonar, urinario y tejidos blandos con mucha mayor frecuencia que las enterobacterias oportunistas. Las manifestaciones clínicas de estas infecciones reflejan el aparato o sistema afectados y no son singulares para *Pseudomonas*. Sin embargo, una vez que se han establecido, las infecciones son particularmente virulentas y de difícil tratamiento. Los pacientes afectados casi siempre tienen alguna enfermedad debilitante o afectación de las defensas inmunitarias.

EPIDEMIOLOGÍA

El hábitat primario de *P. aeruginosa* es el medio ambiente. Se encuentra en agua, tierra y diversos tipos de vegetación en todo el mundo. *P. aeruginosa* se ha aislado de faringe y heces en 2 a 10% de las personas sanas. Las tasas de colonización son mucho más elevadas en individuos hospitalizados. La infección con *P. aeruginosa* es poco común en personas previamente sanas y es una de las causas más importantes de infección invasora en pacientes hospitalizados con enfermedades subyacentes graves como leucemia, fibrosis quística y quemaduras extensas (**figura 35-1**).

El hábitat primario es ambiental

Coloniza a los humanos

La capacidad de *P. aeruginosa* para sobrevivir y proliferar en agua con escasos nutrientes puede conducir a una gran contaminación de líquidos no estériles, como en ciertos humidificadores de respiradores mecánicos. La inhalación de aerosoles de tales orígenes puede evitar los mecanismos de defensa normales del aparato respiratorio e iniciar una infección pulmonar. Las infecciones han sido consecuencia de la proliferación de *Pseudomonas* en medicamentos, solución de lentes de contacto e incluso en algunos desinfectantes. Los fregaderos y grifos pueden estar muy contaminados y actuar como fuente ambiental para la contaminación de otros objetos. La presencia de *P. aeruginosa* en agua para consumo o en alimentos no es una causa de alarma. El riesgo estriba en la proximidad entre los objetos susceptibles de contaminación y las personas que están predispuestas para la infección.

Se multiplica en humidificadores, soluciones y medicamentos

El riesgo para personas con inmunodepresión es elevado

P. aeruginosa es el patógeno bacteriano más común que complica el tratamiento de pacientes con fibrosis quística, trastorno hereditario en el transporte de iones cloruro que ocasiona la producción de moco viscoso en los conductos y en el árbol traqueobronquial. En un alto porcentaje de los casos, el aparato respiratorio es colonizado con *P. aeruginosa*, que una vez que se ha establecido, es prácticamente imposible de erradicar. Esta infección es la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

La colonización del aparato respiratorio en personas con fibrosis quística ocasiona infección crónica

PATOGÉNESIS

P. aeruginosa es un patógeno oportunista y posee una virulencia particular. El microorganismo por lo común requiere de una alteración significativa en las líneas de defensa primarias (p. ej., una herida) o una vía para esquivarlas (p. ej., una solución contaminada o una sonda endotraqueal) para iniciar la infección. La unión a las células epiteliales es el primer paso en la infección y probablemente esté mediada por pilosidades, flagelos y una cubierta de polisacáridos extracelulares. Los receptores incluyen ácido siálico y *N*-acetilglucosamina que se originan en los glucolípidos de la superficie celular. La unión es favorecida por la pérdida de fibronectina de superficie, lo que explica en parte la propensión en personas debilitadas.

Necesidad de alterar las líneas de defensa primaria

Las pilosidades, los flagelos y la cubierta de polisacáridos extracelulares median la adherencia

Una vez que se ha establecido, la virulencia de *P. aeruginosa* parece obvia, dada la gran cantidad de enzimas y de otros factores (**figura 35-2**). La importancia de ExoA se apoya en estudios en humanos y animales, que correlacionan su presencia con malos resultados y la presencia de anticuerpos contra ésta, con supervivencia. El efecto de ExoA no es inmediato, porque diversos factores se activan a través de un sistema **sensor** en el cual varios productos químicos (lactonas, quinolonas) producen señales de célula a célula. Cuando la población de *P. aeruginosa* alcanza cierto umbral, la señal favorece la tra-

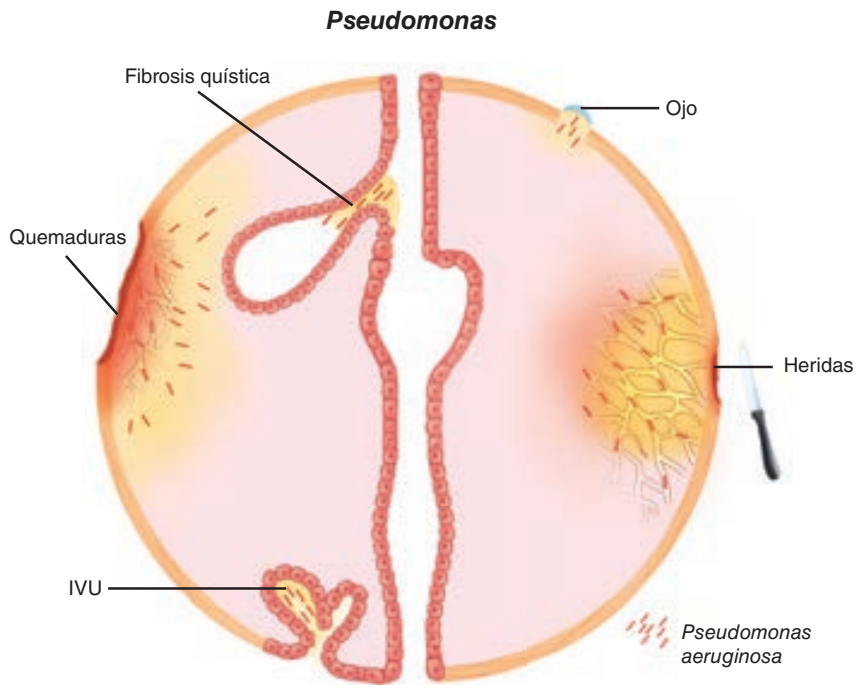


FIGURA 35-1. Revisión general de la enfermedad por *Pseudomonas*. *P. aeruginosa* es la principal causa de infecciones oportunistas en el ojo (lentes de contacto), heridas, vías urinarias y heridas por quemaduras. En situaciones especiales coloniza el aparato respiratorio de personas con fibrosis quística mediante la formación de una biopelícula (figura 35-4). IVU, infección de vías urinarias.

ducción del gen de citotoxina y la toxina se secreta por toda la población al mismo tiempo. No se ha encontrado con ExoA un efecto sistémico similar al que se observa con la toxina diftérica, pero su acción se correlaciona con la invasión primaria y lesiones destructivas locales que se observan en las infecciones por *P. aeruginosa*.

ExoA se secreta a través de un mecanismo de autoinducción
ExoA se correlaciona con invasión y destrucción

La elastasa y fosfolipasa desdoblan proteínas y lípidos, respectivamente, lo que permite que el microorganismo adquiera nutrientes del hospedador y se disemine a partir del sitio local. Muchos sustratos de importancia biológica de **elastasa** hacen evidente su importancia, en particular el que le da su nombre, elastina. La elastina se encuentra en algunos sitios con ataque preferente por *P. aeruginosa*, como los pulmones y vasos sanguíneos. La destrucción hemorrágica incluye las paredes vasculares (**figura 35-3**), característica histológica distintiva de la infección por *Pseudomonas*. La disfunción intracelular causada por ExoS y por otros factores inyectados por un sistema de secreción inicia inmediatamente después del contacto con la célula del hospedador. ExoS se asocia con diseminación a partir heridas de quemaduras y con acciones de destrucción de las células, lo que incluye su acción sobre el citoesqueleto. El pigmento azuloso, piocianina, se ha detectado en lesiones en seres humanos y parece tener efectos tóxicos en la función de las células ciliares respiratorias.

Hay ataque a la elastina en pulmones y vasos sanguíneos
ExoS inyectado altera el funcionamiento celular

■ *P. aeruginosa* y fibrosis quística

P. aeruginosa es el agente infeccioso más persistente que complica la evolución de la fibrosis quística. La colonización inicial puede verse favorecida por el hecho de que las células de pacientes con fibrosis quística poseen menos ácido siálico que las células epiteliales normales, proporcionando más receptores para la unión de *P. aeruginosa*. Los defectos en el epitelio de pacientes con fibrosis quística también pueden retardar su eliminación por descamación. Una vez que los bronquios han sido colonizados, el microorganismo permanece formando una **biopelícula** que contiene microcolonias de bacterias (**figura 35-4**). La característica más notable de esta asociación es la presencia singular de cepas con múltiples mutaciones en genes reguladores cuyo resultado final es la producción excesiva de polímero de alginato. La alta osmolaridad de las secreciones viscosas de la fibrosis quística facilita la expresión de estos mutantes con producción excesiva de alginato y participan en la formación de la biopelícula. Las ventajas selectivas de esta biopelícula incluyen la inaccesibilidad del sistema inmunitario (complemento, anticuerpos, fagocitos) y fármacos antimicrobianos.

Los mutantes producen cantidades excesivas de polímeros de alginato
La biopelícula protege a las bacterias

INMUNIDAD

La inmunidad humana a la infección por *Pseudomonas* no es bien comprendida. Inferencias obtenidas de estudios en animales y observaciones clínicas sugieren que la inmunidad humoral y celular es importante. La fuerte propensión de *P. aeruginosa* para infectar a aquellos con inmunidad celular defectuosa indica que estas respuestas son de particular importancia.

Son importantes las respuestas inmunitarias humoral y celular

Enfermedad por *P. aeruginosa*: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

P. aeruginosa puede producir cualquiera de las infecciones extraintestinales oportunistas causadas por enterobacterias. Pueden ocurrir

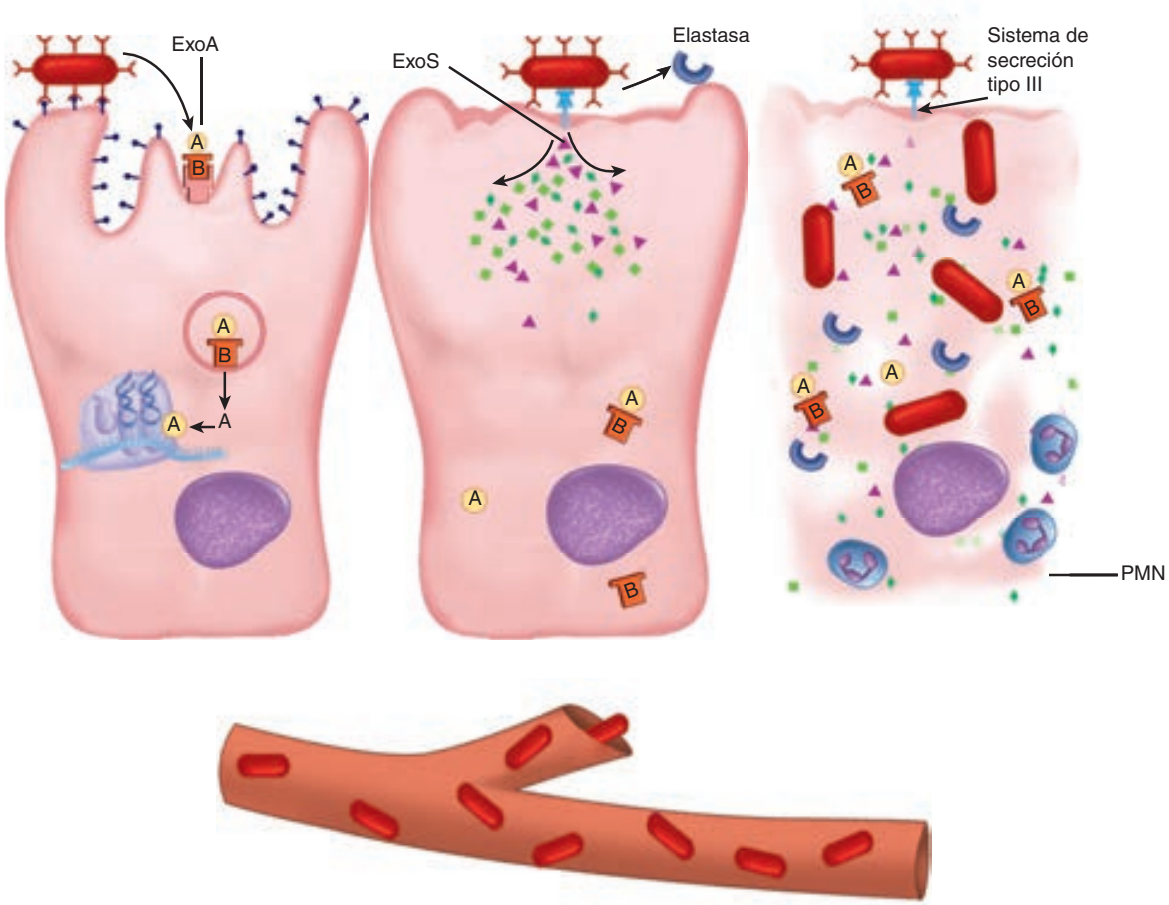


FIGURA 35-2. Enfermedad por *Pseudomonas*, perspectiva celular. (*Izquierda*) *P. aeruginosa* se une a la célula y secreta exotoxina A (ExoA) A-B, que actúa sobre la síntesis de proteína por un mecanismo similar al de la toxina diftérica. (*Imagen central*) Un sistema de secreción de inyección de tipo III suministra la exoenzima S (ExoS) al citoplasma celular. Se secreta elastasa en el espacio extracelular. (*Derecha*) Todas las toxinas actúan destruyendo la célula, y las bacterias pueden entrar en la sangre.

infecciones de heridas por quemaduras, heridas abiertas, vías urinarias, piel, ojo, oído y vías respiratorias que pueden progresar a bacteriemia. *P. aeruginosa* es una de las causas de infección en heridas contaminadas en el medio ambiente (p. ej., osteomielitis después de fracturas expuestas o heridas por punción con clavos en el pie).

Quemaduras infectadas y heridas contaminadas en el ambiente

La neumonía por *P. aeruginosa* es una infección particularmente rápida y destructiva en individuos con granulocitopenia. Se asocia con necrosis alveolar, invasión vascular, infartos y bacteriemia. La infección pulmonar en individuos con fibrosis quística es diferente; es una infección crónica que se alterna entre un estado de colonización y bronquitis más evidente, o bien, neumonía (**figura 35-5**). Aunque no es común un comportamiento más agresivo de la infección por *Pseudomonas* en individuos con inmunodepresión, la infección aún es lo suficientemente grave para causar la muerte en personas con fibrosis quística.

La neumonía es agresiva en individuos con inmunodepresión y fibrosis quística crónica

P. aeruginosa también es una causa común de otitis externa, lo que incluye el "oído de nadador" y de una otitis externa "maligna"

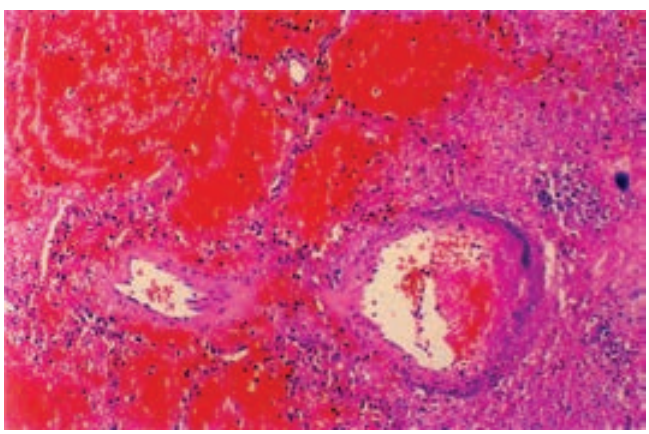


FIGURA 35-3. Neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*. Vaso sanguíneo en un caso letal de infección pulmonar por *P. aeruginosa* con destrucción evidente. Se formó un trombo en la luz del vaso. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). Pathology of Infectious Diseases, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

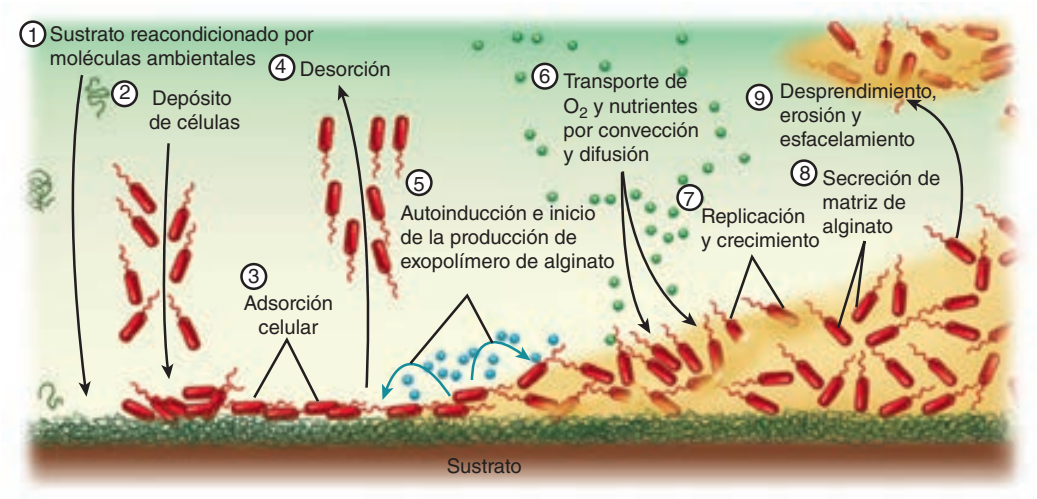

1 Sustrato reacondicionado por moléculas ambientales
2 Depósito de células
3 Adsorción celular
4 Desorción
5 Autoinducción e inicio de la producción de exopolímero de alginato
6 Transporte de O_2 y nutrientes por convección y difusión
7 Replicación y crecimiento
8 Secreción de matriz de alginato
9 Desprendimiento, erosión y esfacelamiento
Sustrato

FIGURA 35-4. Biopelícula de alginato de *Pseudomonas aeruginosa* en fibrosis quística. (Modificada con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

poco común, pero que pone en riesgo la vida y que se observa en personas con diabetes. La foliculitis cutánea puede aparecer después de baños en tinas de agua caliente mal descontaminadas que presentaron contaminación intensa con el microorganismo. También puede causar conjuntivitis, queratitis o endoftalmitis cuando se introduce en el ojo a través de traumatismos, medicamentos contaminados o en soluciones de lentes de contacto contaminadas. La queratitis puede progresar con rapidez y destruir la córnea en 24 a 48 h. En algunos casos de bacteriemia por *P. aeruginosa* se forman pápulas cutáneas que progresan a úlceras necróticas de color negruzco, **ectima gangrenoso**, y es consecuencia de la invasión y destrucción directa de la pared vascular por los microorganismos.

Causa común de otitis externa
La contaminación de los lentes de contacto produce queratitis
La bacteriemia puede causar ectima gangrenoso

DIAGNÓSTICO

P. aeruginosa crece con rapidez en medios de cultivo. La combinación de colonias características con producción de piocianina (**figura 35-6**) y positivas para oxidasa y la capacidad de crecer a 42 °C es suficiente para diferenciar *P. aeruginosa* de otras especies de *Pseudomonas*. Las pruebas bioquímicas pueden identificar otras especies, pero por lo común no se utilizan a menos que exista fuerte evidencia clínica de infección. Un microorganismo de importancia clínica que inicialmente parece *P. aeruginosa* por lo común se clasifica como una de las especies que se revisan a continuación.

En cultivo por lo común se producen pigmentos

TRATAMIENTO

De las bacterias patógenas, *P. aeruginosa* es el microorganismo que de manera más consistente es resistente a diversos antibióticos. Esto se debe principalmente a las porinas que restringen su entrada al espacio periplásmico. Las cepas de *P. aeruginosa* por lo común son resistentes a penicilina, ampicilina, cefalotina, tetraciclina, cloranfenicol, sulfonamidas y a los primeros aminoglucósidos (estreptomicina, kanamicina). Se han dirigido grandes esfuerzos al desarrollo de antimicrobianos con actividad contra *Pseudomonas*. Los aminoglucósidos más nuevos (gentamicina, tobramicina, amikacina) muestran actividad contra la mayor parte de las cepas pese a la presencia de resistencia mediada por plásmidos y por mutaciones. La carbenicilina y ticarcilina presentan actividad y pueden administrarse en dosis elevadas, pero las mutaciones de permeabilidad ocurren más a menudo que con los aminoglucósidos. La característica más notable de algunas de las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefepima, cefoperazona), carbapenémicos (imipenem, meropenem) y monobactámicos (aztreonam) radica en su actividad contra *Pseudomonas*. En términos generales, las infecciones urinarias pueden tratarse con dosis única, pero las infecciones sistémicas más graves por *P. aeruginosa* por lo común se tratan con una combinación de betalactámicos con actividad contra *Pseudomonas* y un aminoglucósido, en particular en individuos con neutropenia. También se ha utilizado ciprofloxacina en el tratamiento

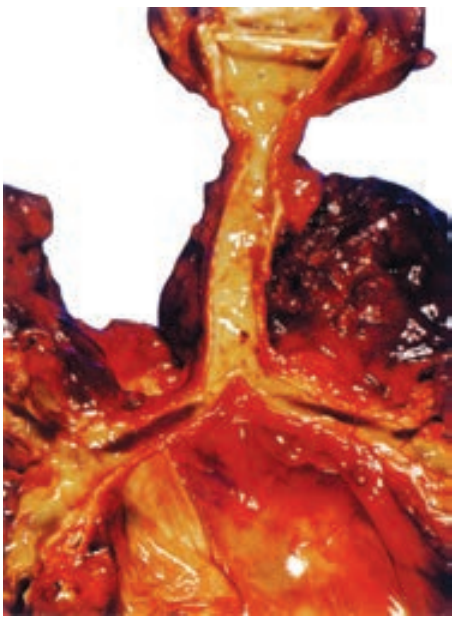


FIGURA 35-5. *Pseudomonas aeruginosa* y fibrosis quística. Se muestran los pulmones de autopsia de un adulto joven. Existe un proceso inflamatorio extenso y una biopelícula viscosa en toda la pieza. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE [eds.]. *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997).

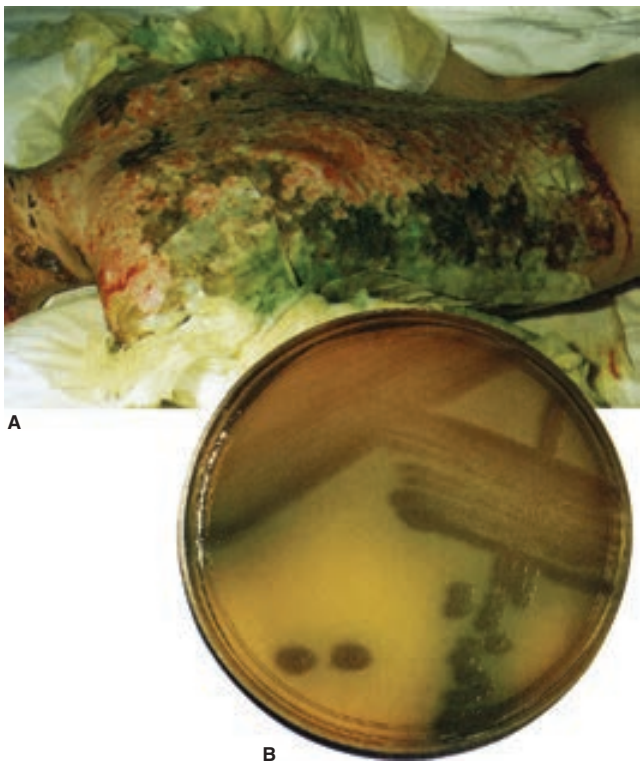


FIGURA 35-6. Producción de pigmento por *P. aeruginosa*. Color azuloso de la piocianina cuando se mezcla con tejidos amarillos o con componentes del medio, que por lo común produce un color verdoso. Éste se observa en algunos casos clínicos (**A**) y por lo general en placas de cultivo (**B**). (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

de tales casos. En todas las instancias, la susceptibilidad debe confirmarse por medio de pruebas *in vitro*. ::: pruebas de susceptibilidad, pág. 320

La resistencia a múltiples fármacos depende de la restricción de la permeabilidad

Es común la resistencia a penicilinas y a aminoglucósidos

Las cefalosporinas de tercera generación a menudo tienen actividad contra *P. aeruginosa*

El tratamiento de la infección por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística constituye un problema especial, porque la mayor parte de los antimicrobianos eficaces se administran sólo por vía intravenosa. Hay renuencia para hospitalizar a muchos pacientes, por lo que suele utilizarse tratamiento oral. Hay poca experiencia con respecto a su eficacia bajo estas condiciones, y la naturaleza crónica de la fibrosis quística es un inconveniente por el desarrollo de resistencia durante el tratamiento. Ya se han observado resistencias con ciprofloxacina y aztreonam. La tobramicina en aerosol también es utilizada en algunos pacientes con fibrosis quística, con cierta evidencia de mejoría clínica.

Existen pocos fármacos orales eficaces

PREVENCIÓN

Se han desarrollado vacunas que incorporan antígenos somáticos para diversos serotipos de *P. aeruginosa* y han demostrado ser inmunógenas en humanos. Las personas elegibles en forma primaria para tales preparaciones son pacientes con lesiones por quemaduras, fibrosis quística o inmunodepresión. Si bien se ha demostrado cierta protección, estas preparaciones aún son experimentales.

Las vacunas se encuentran en etapa experimental

BURKHOLDERIA

Burkholderia pseudomallei es un saprófito en tierra, lagunas, arrozales y en campos de cultivo de vegetales ubicados en el sureste asiático, Filipinas, Indonesia y en otras regiones tropicales. La infección se adquiere por inoculación directa o por la inhalación de aerosoles o polvo que contienen la bacteria. La enfermedad, denominada **melioidosis**, suele ser una neumonía aguda; sin embargo, es lo bastante variable para comportarse como infecciones subagudas, crónicas o incluso recurrentes que pueden continuarse con la diseminación sistémica. Algunos soldados presentaron recaídas años después de su regreso de Vietnam. Las características clínicas y radiológicas pueden simular tuberculosis. En casos fulminantes de melioidosis puede sobrevenir insuficiencia respiratoria rápida con formación de abscesos metastásicos en piel o en otros sitios. Medicamentos como tetraciclina, cloranfenicol, sulfonamidas y trimetoprim-sulfametoxazol han sido eficaces en el tratamiento. *B. cepacia* es un microorganismo oportunista que se ha encontrado en reactivos contaminados, en desinfectantes y en dispositivos médicos en una forma muy similar a como ocurre con *P. aeruginosa*. También ha complicado la evolución de la fibrosis quística, pero no produce las colonias mucoides típicas que se observan con *P. aeruginosa*.

La melioidosis es una neumonía tropical con recurrencias

B. cepacia es una infección nosocomial, patógeno en casos de fibrosis quística

ACINETOBACTER

El género *Acinetobacter* incluye cocobacilos gramnegativos que en ocasiones en la tinción de Gram lucen lo bastante redondos como para que se les confunda con *Neisseria*. En el aislamiento primario son muy similares a las enterobacterias en cuanto a su patrón de crecimiento y morfología de las colonias, pero se caracterizan por su incapacidad para fermentar carbohidratos o para reducir nitratos. Al igual que con la mayor parte de los microorganismos revisados en este capítulo, el aislamiento de *Acinetobacter* de material clínico no define la infección, porque con frecuencia aparece como colonizador de la piel y del aparato respiratorio. Más a menudo se le encuentra como contaminante de casi cualquier superficie húmeda, lo que incluye jabones y algunas soluciones desinfectantes. La neumonía es la infección más común, seguida de la infección de vías urinarias e infecciones de tejidos blandos. Las infecciones respiratorias nosocomiales han sido rastreadas a equipo de inhaloterapia contaminado y bacteriemia por catéteres intravenosos infectados. El tratamiento se complica por la resistencia frecuente a las penicilinas, cefalosporinas y, en ocasiones, a aminoglucósidos.

Las infecciones respiratorias y urinarias provienen de tierra y agua

MORAXELLA

Moraxella es otro género de cocobacilos gramnegativos que suelen encontrarse en pares, extremo con extremo. Algunas especies

requieren medios de cultivo enriquecidos, como agar sangre o agar chocolate. Su morfología, su crecimiento lento y la reacción positiva para oxidasa pueden producir confusión con *Neisseria*. Esto es particularmente cierto para *M. catarrhalis*, que por muchos años se clasificó con el género *Neisseria*. En fechas más recientes se denominó *Branhamella catarrhalis* y en ocasiones causa otitis media e infección de vías respiratorias bajas. Ambas infecciones están relacionadas con la presencia de *M. catarrhalis* en la flora orofaríngea normal. Con excepción de *M. catarrhalis*, que con frecuencia produce betalactamasas, la especie *Moraxella* por lo general es susceptible a la penicilina.

La bronquitis y otitis son ocasionadas por flora respiratoria

AEROMONAS Y *PLESIOMONAS*

Los géneros *Aeromonas* y *Plesiomonas* tienen características bacteriológicas similares a las de las enterobacterias, *Vibrio* y *Pseudomonas*. Son bacterias aerobias o anaerobias facultativas, que fermentan carbohidratos y demuestran varias reacciones bioquímicas. Las colonias de *Aeromonas* suelen ser betahemolíticas. La similitud taxonómica principal con *Pseudomonas* radica en que tanto *Aeromonas* como *Plesiomonas* son positivas para oxidasa y cuentan con un flagelo polar. Su hábitat es básicamente el medio ambiente (agua y tierra), pero en ocasiones pueden encontrarse en el tubo digestivo de seres humanos.

Similar a otras bacterias entéricas

Aeromonas es poco común, pero puede causar infecciones de heridas muy virulentas adquiridas en agua dulce o salada. El inicio puede ser en las 8 h siguientes a la lesión y la celulitis progresa con rapidez a fascitis, mionecrosis y bacteriemia en menos de un día. *Aeromonas* también es la causa principal de infecciones relacionadas con el uso de sanguijuelas, por su presencia regular en el intestino anterior de la sanguijuela. Además de las infecciones oportunistas, cierta evidencia sugiere una participación ocasional de *Aeromonas* en gastroenteritis a través de la producción de toxinas con propiedades enterotóxicas y citotóxicas. *Plesiomonas* también se relaciona con diarrea enterotóxica. Estas asociaciones no son lo bastante fuertes para justificar los intentos de aislar de manera sistemática *Aeromonas* y *Plesiomonas* de evacuaciones diarreicas. Es común una resistencia a las penicilinas y cefalosporinas. La mayor parte de las cepas muestran susceptibilidad a la tetraciclina, y en forma variable a aminoglucósidos, lo que incluye gentamicina.

Después de lesiones dentro del agua puede aparecer celulitis de rápida evolución

Las diarreas se relacionan comúnmente con la producción de enterotoxinas

OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS

Existen muchos otros bacilos gramnegativos que causan enfermedades graves en humanos. Algunos pertenecen a la flora normal en tanto que otros provienen del ambiente. Muchos de éstos no fermentan carbohidratos ni reaccionan en muchas de las pruebas utilizadas de manera sistemática para la identificación de bacterias y, por tanto, su identificación con frecuencia se retrasa en tanto se intentan pruebas adicionales o se envían microorganismos a laboratorios de referencia. La importancia clínica de estos microorganismos es en esencia la misma; el médico por lo común recibe un reporte de "bacteria no fermentadora" u otro término descriptivo junto con pruebas de susceptibilidad. La importancia del aislado se determina con bases clínicas. Las principales características de algunos de estos organismos se muestran en el **cuadro 35-1**. Los tipos de infecciones enumeradas son las más comunes entre casos aislados reportados y no deben interpretarse como típicas para cada microorganismo.

Especies poco comunes se interpretan con base en su comportamiento clínico

En algunos bacilos gramnegativos no es posible reconocer la especie. Si es de importancia clínica, tales cepas se envían a centros de referencia como los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en Atlanta, Georgia. Por último, algunos han recibido la designación de "grupo IIF de los CDC", que puede ser, aparezcan en los reportes clínicos. Más tarde, puede asignarse un nuevo género o especie si existe acuerdo entre los taxonomistas.

Algunas bacterias permanecen sin nombre por años

ESTUDIO DE CASO

LEUCEMIA Y ÚLCERAS CUTÁNEAS NEGRUZCAS

Un varón de ocho años de edad con diagnóstico reciente de leucemia aguda recibió tratamiento con fármacos citotóxicos potentes en un esfuerzo por inducir la remisión. En los cinco días siguientes al inicio de la quimioterapia, su recuento total de leucocitos disminuyó de 60 000/mm^3 antes del tratamiento a 300/mm^3, sin granulocitos. En el sexto día, el niño desarrolló fiebre elevada (40.1 °C) sin manifestaciones focales con excepción de la aparición de varios nódulos eritematosos en los muslos.

En los siguientes dos días, las lesiones cutáneas se tornaron purpúricas y necróticas y finalmente se formaron múltiples úlceras profundas. La radiografía torácica tomada al inicio de la fiebre fue clara, pero en los siguientes días se observaron infiltrados difusos en ambos campos pulmonares. Los tres hemocultivos tomados en el día seis fueron positivos para un bacilo gramnegativo, positivo para oxidasa, que produjo una coloración azul-verdosa de las placas de cultivo.

CUADRO 35-1 *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos oportunistas

	CARACTERÍSTICAS BACTERIOLÓGICAS						
ESPECIE	**CULTIVO EN AGAR DE MacCONKEY**	**SE NECESITA CO_2**	**PIGMENTOS**	**ADHERENCIA**	**FACTORES DE VIRULENCIA**	**EPIDEMIOLOGÍA**	**ENFERMEDAD**
Pseudomonas							
P. aeruginosa	+	–	Piocianina, fluoresceína	Pilosidad, flagelos, capa de alginato	Exotoxina A, exoenzima S, elastasa, capa de alginato	Ambiental, flora normal, lesiones en las mucosas, nosocomial	Heridas, neumonía, quemaduras, otitis externa, fibrosis quística
P. fluoresces	+	–	Fluoresceína			Ambiental	Oportunista
Otras especies	+	–	Fluoresceína			Ambiental	Oportunista
Stenotrophomonas maltophilia	+	–	–		Proteasa	Ambiental, lesiones en las mucosas, agua; nosocomial	Neumonía, bacteriemia
Acinetobacter	+	–	–		Cápsula	Ambiental, colonización cutánea, agua; nosocomial	Respiratoria, catéteres urinarios, bacteriemia
Burkholderia							
B. mallei	+	–	–			Contacto con caballos	Muermo
B. pseudomallei	+	–	–		Crecimiento intracelular facultativo	Ambiental en el sureste asiático y en regiones tropicales	Melioidosis
B. cepacia	+	–	–	Pilosidades	Invasión, elastasa, biopelícula	Ambiental, lesiones de mucosas, agua; nosocomial	Heridas, neumonía, fibrosis quística
B. mallei	+	–	–			Contacto con caballos	Muermo
Aeromonas	+	–	–		Enterotoxinas, citotoxinas	Ambiental, agua dulce y salada, sanguijuelas, flora intestinal	Heridas, diarrea
Plesiomonas	+	–	–		Enterotoxinas	Agua; mariscos, tierra	Diarrea
Alkaligenes	+	–	–			Flora del aparato respiratorio e intestinal	Sangre, orina, heridas
Cardiobacterium	+	+	–			Flora nasofaríngea e intestinal	Endocarditis
Chromobacterium	+	+	Color violeta			Agua, tierra (tropical)	Celulitis, bacteriemia
Flavobacterium	+	+	Color amarillento			Ambiental, nosocomial	Meningitis
Eikenella	+	+	–			Flora respiratoria	Abscesos orofaríngeos, drenaje a través de senos
Actinobacillus	+	+	–			Flora respiratoria, animales	Endocarditis, enfermedad periodontal
Moraxella	+	+	–	Pilosidades		Flora respiratoria	Bronquitis, neumonía

PREGUNTAS

■ Esta infección probablemente sea consecuencia ¿de cuál de los siguientes microorganismos?:

A. *Pseudomonas aeruginosa*
B. *Burkholderia pseudomallei*
C. *Burkholderia cepacia*
D. *Aeromonas*
E. *Acinetobacter*

■ ¿Cuál es el factor predisponente más importante para esta infección?

A. Ambiente hospitalario
B. Antibioticoterapia
C. Neutropenia
D. Edad

■ Las lesiones cutáneas con mayor probabilidad se deben a la acción de:

A. Alginato
B. Piocianina
C. Oxidasa
D. Elastasa
E. Flagelos

RESPUESTAS

1(A), **2**(C), **3**(D)

CAPÍTULO 36

Peste bubónica y otras zoonosis bacterianas

El doctor Rieux decidió elaborar esta crónica [...]
para establecer de manera simple lo que
aprendimos en el tiempo de la peste: hay más cosas
que admirar
en los hombres que lo que hay por despreciar.

—Albert Camus: *La peste*

Muchas enfermedades por bacterias, rickettsias y virus se clasifican como zoonosis porque las adquieren los seres humanos de forma directa o indirecta de los animales. En este capítulo se revisan las bacterias que causan infecciones zoonóticas que no se estudian en otros capítulos. Las cuatro especies, *Brucella*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* y *Pasteurella multocida*, son bacilos gramnegativos principalmente patógenos en animales. Las enfermedades causadas por ellas, brucelosis, peste bubónica, tularemia y pasteurelosis, son poco comunes en seres humanos hoy en día y se desarrollan sólo después de un contacto único con un animal. En el **cuadro 36-1** se muestra la gama completa de zoonosis consideradas en este y en otros capítulos.

BRUCELLA

Bacteriología

Las bacterias del género *Brucella* son cocobacilos pequeños gramnegativos con similitud morfológica con *Haemophilus* y *Bordetella*. Son bacterias no móviles, que no se tiñen con colorantes acidorresistentes y que no forman esporas. Las células tienen la estructura típica para una bacteria gramnegativa y una membrana externa que contiene proteínas. Durante mucho tiempo fueron asignadas a múltiples especies, pero las tres más comunes en seres humanos (*B. abortus, B. melitensis* y *B. suis*) se consideran variantes de *Brucella abortus*. Su crecimiento es lento y requiere de al menos dos a tres días de incubación en medio aeróbico en un caldo de cultivo enriquecido o en agar sangre. Producen catalasa, oxidasa y ureasa pero no fermentan carbohidratos.

Cocobacilos similares a *Haemophilus*

Brucelosis

CÁPSULA CLÍNICA

La brucelosis es una infección genitourinaria de ovejas, reses, cerdos y otros animales. Seres humanos como los granjeros, trabajadores de rastros y veterinarios se infectan de manera directa por contacto ocupacional o en forma indirecta por el consumo de productos contaminados de origen animal, por ejemplo la leche. En humanos la brucelosis es una enfermedad crónica que se caracterizada por fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso que persiste por semanas o meses. La infección se localiza en órganos reticuloendoteliales, por lo que existen pocos datos a la exploración física a menos que haya hepatomegalia o esplenomegalia. Cuando el paciente desarrolla un patrón cíclico de fiebres nocturnas, la enfermedad se denomina fiebre ondulante.

EPIDEMIOLOGÍA

La brucelosis es una infección crónica que persiste de por vida en animales y es una causa importante de aborto, esterilidad y disminución en la producción de leche en el ganado, cabras y cerdos. Se disemina en animales por contacto directo con tejidos infectados y por la ingestión de alimento contaminado; causa infección crónica de las glándulas mamarias, útero, placenta, vesículas seminales y epidídimo.

Causa aborto en ganado, cabras y cerdos

CUADRO 36-1 Algunas infecciones zoonóticas importantes por rickettsias y bacterianas

ENFERMEDAD	AGENTE CAUSAL	RESERVORIO HABITUAL	MODO HABITUAL DE TRANSMISIÓN A HUMANOS	TRANSMISIÓN ENTRE HUMANOS	MODO DE TRANSMISIÓN ENTRE HUMANOS	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
Carbunco	*Bacillus anthracis*	Ganado, ovejas, cabras	Animales infectados o sus productos	No		Esporas resistentes
Tuberculosis bovina	*Mycobacterium bovis*	Ganado	Leche	No		
Brucelosis	*Brucella abortus*	Ganado, cerdos, cabras	Leche, carne en canal infectada	No		
Infección por *Campylobacter*	*C. jejuni*	Mamíferos silvestres, ganado, ovejas, mascotas	Agua y alimentos contaminados	Sí	Fecal-oral	
Leptospirosis	*Leptospira* sp.	Roedores, ganado	Agua contaminada con la orina	No		
Enfermedad de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Ciervos, roedores	Garrapatas; transplacentaria	No		Recaídas de la enfermedad
Pasteurelosis	*Pasteurella multocida*	Cavidad bucal de animales	Mordeduras, arañazos	No		
Peste	*Yersinia pestis*	Roedores	Pulgas	Sí	Gotas de secreciones respiratorias (forma neumónica)	Gran potencial epidémico
Otras infecciones por *Yersinia*	*Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis*	Mamíferos silvestres; cerdos, ganado, mascotas	Fecal-oral	Sí	Fecal-oral	
Fiebre recurrente	*Borrelia* sp.	Roedores, garrapatas	Garrapatas	Sí	Piojo del cuerpo[a]	Potencial epidémico
Salmonelosis	Serotipos de *Salmonella*	Pollo, ganado	Alimentos contaminados	Sí	Contaminación fecal de los alimentos	
Fiebres manchadas por rickettsias	*R. ricketsi*;[b]	Roedores, garrapatas, ácaros	Garrapatas, ácaros	No		
Tifo murino	*Rickettsia typhi*	Roedores	Pulgas	No		
Fiebre Q	*Coxiella burnetii*	Ganado, ovejas, cabras	Polvo y aerosoles contaminados	No		

[a] La relación entre la fiebre recurrente transmitida por garrapata y la fiebre epidémica recurrente por piojo del cuerpo permanece incierta.
[b] Uno de varios agentes causales.

Los humanos adquieren brucelosis por exposición ocupacional o por consumo de productos lácteos no pasteurizados. Las bacterias pueden lograr el acceso a través de heridas en la piel, contacto con mucosas, inhalación o ingestión. En EUA el número de casos ha disminuido de manera estable desde un máximo de más de 6 000 casos por año en el decenio de 1940-1949 hasta las cifras actuales de menos de 100 casos por año. De éstos, 50 a 60% ocurren en empleados de rastros, inspectores gubernamentales de carnes, veterinarios y en otras personas que manipulan el ganado o productos cárnicos. El consumo de productos lácteos no pasteurizados explica 8 a 10% de las infecciones y es la principal fuente en personas que no tienen conexión con la industria del ganado o del procesamiento de carne. Algunos casos recientes se han relacionado con el consumo de "alimentos sanos". En EUA la distribución de casos de brucelosis en humanos abarca casi la totalidad de los estados, pero se concentra en aquellos con gran actividad ganadera o en los cercanos a México (California, Texas). Un brote epidémico en Texas fue rastreado hasta leche de cabra no pasteurizada traída de México.

Enfermedad ocupacional para veterinarios

Los productos lácteos no pasteurizados y los alimentos "sanos" son factores de riesgo

PATOGÉNESIS

Todas las bacterias del género *Brucella* son parásitos intracelulares facultativos de las células epiteliales y de los fagocitos profesionales. Después de que penetran en la piel o las mucosas, se multiplican en los macrófagos de los sinusoides hepáticos, bazo, médula ósea y otros componentes del sistema reticuloendotelial y finalmente darán origen a granulomas (**figura 36-1**). La supervivencia intracelular se facilita por la inhibición del sistema de mieloperoxidasa y de la fusión de fagosoma-lisosoma. Esto se continúa con la formación de un fagosoma de replicación y con multiplicación continua-

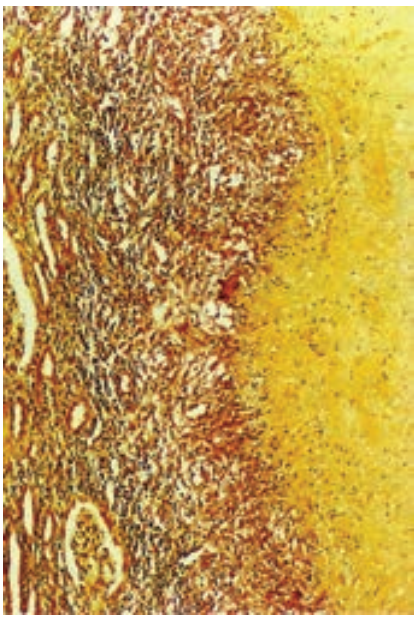


FIGURA 36-1. Brucelosis. Granulomas caseificantes en el riñón de un granjero del medio Oeste de EUA. Células gigantes y epiteliales tienen distribución empalizada alrededor del área de caseificación a la derecha de la imagen. El glomérulo está comprimido en el lado izquierdo de la imagen. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

da en las vesículas relacionadas con el retículo endoplásmico. Las bacterias del género *Brucella* también son capaces de inhibir la apoptosis, con lo que prolongan su supervivencia en la célula hospedadora en donde se replican. En vacas, ovejas, cerdos y cabras se encuentran eritritol, un alcohol de cuatro carbonos que está presente en los tejidos coriónicos y que estimula de manera notable la proliferación de *Brucella*. Esta estimulación probablemente explica la tendencia del microorganismo para ubicarse en estos sitios. La placenta humana no contiene eritritol. ::: fagosoma-lisosoma, pág. 21
Inhibe la mieloperoxidasa, la fusión de lisosomas y la apoptosis
Se multiplica en vesículas de retículo endoplásmico
El eritritol de placenta animal estimula el crecimiento

Si no se controla de manera local, la infección progresa con la formación de granulomas pequeños en sitios reticuloendoteliales de multiplicación de bacterias con la liberación de bacterias de vuelta a la circulación sistémica. Estos episodios de bacteriemia son causantes en gran medida de los escalofríos y fiebre recurrentes de la enfermedad clínica. Tales cuadros son similares a la fisiopatología de la fiebre tifoidea (cap. 33). ::: granuloma, pág. 22

INMUNIDAD

Aunque se forman anticuerpos durante la evolución de la brucelosis, existe poca evidencia de que sean protectores. El control de la enfermedad depende de la respuesta inmunitaria celular mediada por linfocitos T. El desarrollo de respuestas de tipo T_H1 con producción de citocinas (factor de necrosis tumoral [TNF-α, TNF-γ, IL-1] e interleucinas [IL-12]) se asocia con la eliminación de *Brucella* de los macrófagos. ::: inmunidad celular, pág. 30
La destrucción de los macrófagos requiere respuestas de tipo T_H1

Brucelosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La brucelosis inicia con malestar general, escalofríos y fiebre 7 a 21 días después de la infección. Es común la aparición de diaforesis profusa muy avanzada la tarde o al inicio de la noche, conforme la temperatura se ubica en el intervalo de 39.4 a 40 °C. El patrón de fiebre nocturna periódica (fiebre ondulante) por lo común continúa por semanas, meses o incluso 1 o 2 años. Los pacientes sufren enfermedad crónica con dolor de todo el cuerpo, cefalea y anorexia. Durante la enfermedad prolongada puede ocurrir pérdida de peso de hasta 20 kg. Pese a estos efectos notables, existen pocos datos a la exploración física. Menos de 25% de los pacientes muestran aumento detectable en el tamaño de los órganos reticuloendoteliales, los cuales son el sitio primario de la infección. De tales manifestaciones, la esplenomegalia es la más común, seguida de linfadenopatía y hepatomegalia. En ocasiones se desarrolla infección localizada en pulmón, hueso, tejido encefálico, corazón y aparato genitourinario. Estos casos por lo común carecen de los síntomas sistémicos pronunciados de la enfermedad típica.
La bacteriemia recurrente se origina de sitios reticuloendoteliales
La diaforesis nocturna y la fiebre periódica continúan sin un foco orgánico evidente

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de brucelosis requiere el aislamiento de *Brucella* de muestras de sangre o de tejido de biopsia hepática, médula ósea o de ganglios linfáticos. El crecimiento lento de algunas cepas requiere periodos de incubación prolongados en medios de cultivo para lograr el aislamiento. Los hemocultivos pueden necesitar 2 a 4 semanas para mostrar crecimiento, aunque la mayor parte son positivos en dos a cinco días. El diagnóstico a menudo se establece por medios serológicos, pero está sujeto a las mismas limitantes de interpretación que todas las pruebas serológicas. Los anticuerpos que aglutinan suspensiones de microorganismos destruidos por calor por lo común alcanzan títulos de 1:640 o más en enfermedad aguda. Los títulos bajos pueden reflejar enfermedad previa o anticuerpos con reacción cruzada. Los títulos regresan a cifras normales un año después del tratamiento exitoso.
El hemocultivo es el método primario de diagnóstico
Pueden ser de utilidad las pruebas serológicas

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La doxiciclina en combinación con un aminoglucósido (estreptomicina o gentamicina) es el tratamiento primario para la brucelosis. La rifampicina, ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol también se utilizan en combinaciones. Aunque los betalactámicos tienen actividad *in vitro*, la respuesta clínica es mala, tal vez como consecuencia de la incapacidad para penetrar en la ubicación intracelular de la bacteria. La respuesta terapéutica no suele ser rápida; pueden pasar de 2 a 7 días antes de que el paciente se torne afebril. Hasta 10% de los pacientes tienen recaídas en los primeros tres meses después del tratamiento. La prevención se basa principalmente en medidas que reducen la exposición ocupacional y en la pasteurización de los productos lácteos. El control de la brucelosis en animales incluye la combinación de inmunización con cepas ate-

nuadas de *B. abortus* y la erradicación de los animales infectados. No hay vacunas para su uso en seres humanos.
Es eficaz el tratamiento con doxiciclina más un aminoglucósido
La pasteurización es el método primario de prevención

YERSINIA PESTIS

Bacteriología

Y. pestis es un bacilo gramnegativo, no móvil y que no forma esporas, con tendencia al pleomorfismo y a la tinción bipolar. Pertenece a la familia de las enterobacterias y comparte características con otras bacterias del género *Yersinia* que son patógenas para los humanos (*Y. pseudotuberculosis, Y. enterocolitica*), como plásmidos de virulencia y múltiples proteínas de membrana externa de *Yersinia* (Yops, *Yersinia outer membrane proteins*). Además, *Y. pestis* tiene dos plásmidos adicionales de virulencia que codifican una glucoproteína que actúa como antígeno capsular, conocida como F1 y enzimas con fosfolipasa, proteasa y actividad fibrinolítica y activadora del plasminógeno. *Y. pestis* también posee sus propias adhesinas similares a las invasinas de otras bacterias del género *Yersinia*. ::: características generales de *Yersinia*, pág. 461
Pertenece a las enterobacterias
Están presentes Yops, proteínas capsulares y enzimas

Peste bubónica

CÁPSULA CLÍNICA

La peste bubónica es una infección de roedores transmitida a los humanos por la picadura de pulgas infectadas y es la enfermedad más virulenta y explosiva conocida. La mayor parte de los casos inician con hinchazón dolorosa de los ganglios linfáticos (bubón), a partir de los cuales las bacterias se diseminan con rapidez al torrente sanguíneo. La peste neumónica (muerte negra) se produce por la siembra pulmonar a partir del torrente sanguíneo o directamente de otro paciente con neumonía. Todas las formas causan manifestaciones clínicas de toxicidad, con estado de choque y muerte en unos cuantos días. Ninguna otra enfermedad suele matar con tanta rapidez a tanta gente previamente sana.

EPIDEMIOLOGÍA

A menudo se utiliza el término **plaga** para describir una enfermedad pandémica explosiva con altas tasas de mortalidad. Desde el punto de vista médico, el término *peste bubónica* se refiere a la infección causada por *Y. pestis* y se le ha asignado el término *plaga* porque *Y. pestis* causa la epidemia más virulenta que se haya registrado en la historia del ser humano, la *muerte negra* de la Edad Media. En el siglo XIV, la población estimada de Europa era de 105 millones; entre 1346 y 1350 murieron 25 millones de personas a causa de la peste bubónica. La pandemia continuó a lo largo del siglo XIX y al inicio del siglo XX pese a que se llevaron a cabo medidas de cuarentena en respuesta a la transmisibilidad obvia de la enfermedad. Las bacterias del género *Yersinia* se aislaron como agente causal en China en 1894 y recibieron su nombre por su mentor, Pasteur (*Pasteurella pestis*). Más tarde el nombre cambió en honor de Yersin (*Yersinia pestis*).
La muerte negra continuó en el siglo XX

La peste bubónica es una enfermedad de roedores que se transmite por la picadura de pulgas de la rata (*Xenopsylla cheopis*) que la colonizan. Existe en dos ciclos epidemiológicos interrelacionados, el **selvático** y el **urbano (figura 36-2).** La transmisión endémica en roedores silvestres en la forma selvática (*L. selvaticus*, que pertenece o se encuentra en los bosques) es el reservorio primario de la peste bubónica. Cuando se infectan roedores que entran a la ciudad, se crean las circunstancias que dan origen al ciclo urbano. Los humanos entran al ciclo a partir de la picadura de una pulga en su medio ambiente; sin embargo, las posibilidades son mayores en ambientes urbanos, en particular con hacinamiento y malas medidas sanitarias.
La transmisión selvática en roedores es el reservorio primario

La peste bubónica de la Edad Media es un ejemplo del ciclo urbano en el que participan ratas y seres humanos. Cuando escasea el alimento en las regiones rurales, las ratas migran a la ciudad, lo que facilita la transmisión de rata a rata y acerca el reservorio primario a los seres humanos. Cuando el número de ratas no inmunizadas es suficiente, se desarrolla una plaga epizoótica entre ellas, con bacteriemia y alta mortalidad. Las pulgas que se alimentan de las ratas se infectan y las bacterias se multiplican en su tubo digestivo y finalmente bloquean un órgano proventricular que tiene forma de válvula y que conecta el esófago con el intestino medio. Cuando la rata muere, las pulgas buscan un nuevo hospedador, por lo común otra rata, pero puede ser un humano cercano. Por el bloqueo intestinal, la pulga infectada regurgita *Y. pestis* hacia una nueva picadura. Por tanto, la probabilidad de transmisiones a seres humanos es mayor cuando hay cifras altas de población y de mortalidad en ratas.

La picadura de la pulga es el evento primario en el desarrollo de un caso de **peste bubónica**, la cual, incluso si es lo suficientemente grave para causar la muerte del paciente, no es contagiosa para otros seres humanos. Sin embargo, algunos pacientes con peste bubónica desarrollan neumonía secundaria con bacteriemia que se disemina a los pulmones. Esta **peste neumónica** es muy contagiosa de persona a persona por gotitas de secreciones respiratorias. No es difícil comprender qué tan rápido ocurre la diseminación en combinación con condiciones de hacinamiento y de falta de higiene y con la transmisión continua de la pulga a los seres humanos. Una plaga epidémica urbana se describe en forma vívida a través de los ojos de un médico en la novela *La peste* de Alberto Camus.
La migración de ratas a las ciudades incrementa el riesgo en humanos
Las pulgas regurgitan hacia el sitio de la picadura
El bubón es la lesión inicial
La neumonía es contagiosa

Aunque la peste epidémica en esencia se ha eliminado por medio del control de ratas y otras medidas de salud pública, la transmisión selvática persiste en muchas partes del mundo, incluso EUA. Estos ciclos incluyen mamíferos no urbanos como cobayos, ratas de monte, conejos y rata selvática. La transmisión entre ellas incluye la participación de pulgas. Los coyotes o lobos pueden sufrir

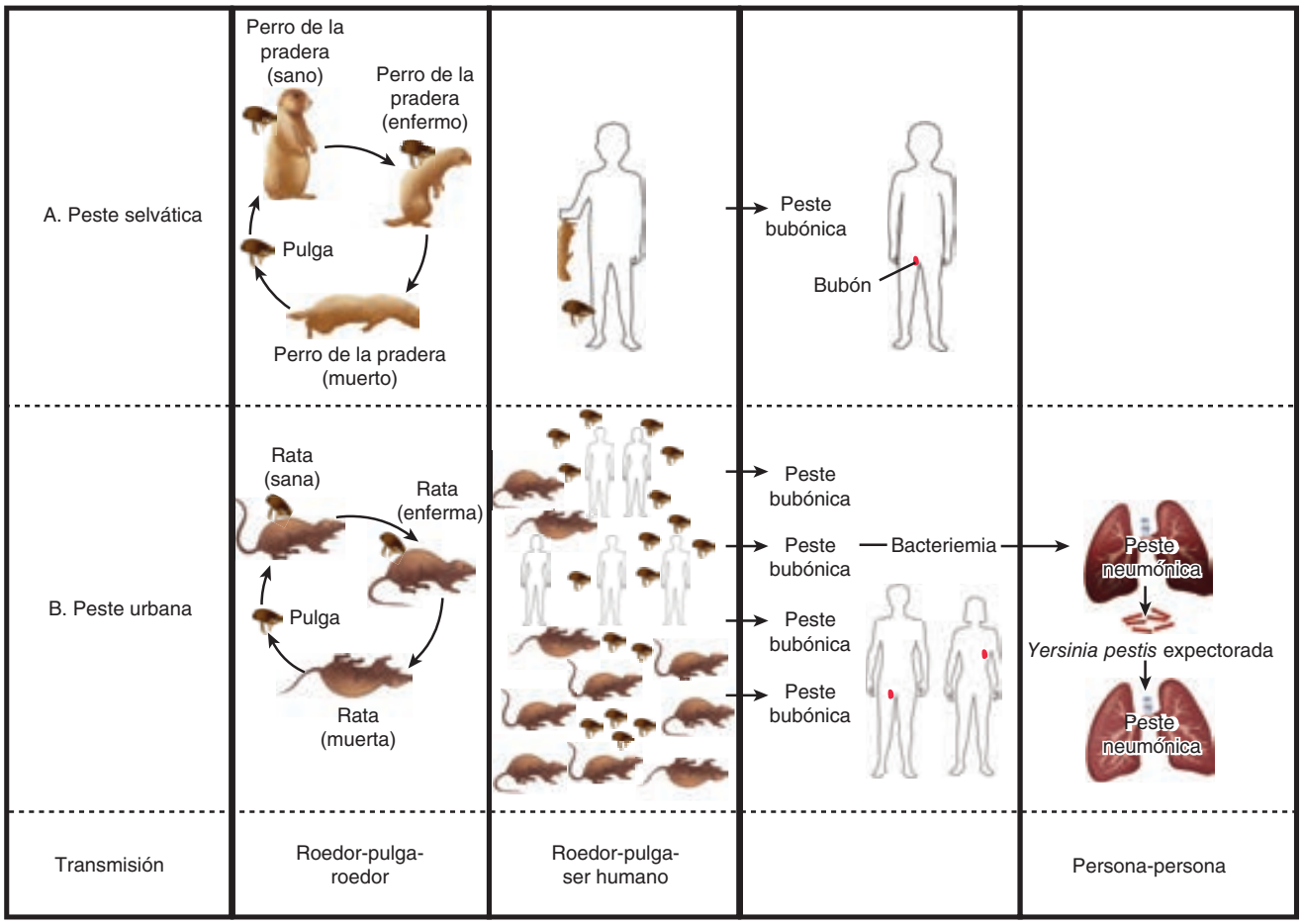


FIGURA 36-2. Epidemiología de la peste bubónica. A. En el ciclo selvático, las pulgas abandonan roedores infectados como ratas, perros de la pradera y pasan la infección a otra población. Los humanos rara vez se ponen en contacto con estos roedores, pero cuando lo hacen, la picadura de la pulga transmite la plaga. **B.** En el ciclo urbano, masas de ratas se encuentran en contacto estrecho con las personas y ocurren picaduras de pulgas infectadas, lo que permite la infección a muchos individuos en ambos ciclos, dando origen a la peste bubónica. La bacteriemia por *Yersinia pestis* puede infectar los pulmones y causar peste neumónica. La peste neumónica se transmite de persona a persona por vía respiratoria sin la participación de la pulga.

la infección por las mismas pulgas o por la ingestión de roedores infectados. Por naturaleza, los reservorios animales rara vez se ponen en contacto con humanos; sin embargo, cuando lo hacen, las pulgas infectadas que transportan pueden transmitir *Y. pestis*. La circunstancia más común es un niño que explora en exteriores, se encuentra con un perro de las praderas muerto o moribundo al cual empuja, arrastra o toca el tiempo suficiente para ser picado por una pulga que abandona al animal muerto. El resultado es un caso esporádico de peste bubónica, que en ocasiones se transforma en la variante neumónica.

La enfermedad no epidémica se relaciona con el contacto con animales

La peste selvática, que existe en la mayor parte de los continentes, es común en el sureste de Asia, pero no suele encontrarse en Europa occidental o en Australia. En EUA, las regiones enzoóticas primarias son las planicies semiáridas de la porción occidental del país. Se han detectado animales y pulgas infectados en la frontera con México hasta la mitad oriental del estado de Washington. La región geográfica para la peste en humanos en EUA es la región de "las cuatro esquinas", donde se encuentran Arizona, Nuevo México, Colorado y Utah, pero han ocurrido casos en California, Oeste de Texas, Idaho y Montana. Casi todos los años se reportan hasta 15 casos de peste bubónica, aunque este número se incrementó a 30 a 40 a mediados del decenio de 1980-1989. Estas variaciones se relacionan con cambios en el tamaño de las reservas selváticas.

La mayor parte de los casos en EUA ocurre en los estados áridos de la región occidental

PATOGÉNESIS

No es de sorprender que la patogenia molecular de la peste sea bastante compleja, dada su virulencia extremadamente elevada tanto en insectos como en mamíferos, además de que no se comprende por completo. Un patrón general es que existen más de 20 factores de virulencia conocidos; algunos dependen principalmente de la pulga, en tanto que otros se producen sólo en roedores o en la víctima humana. *Y. pestis* tiene sistemas reguladores que perciben la temperatura, concentraciones de calcio y con seguridad otros desencadenantes ambientales que modifican la activación y desactivación de factores de virulencia apropiados. A temperatura ambiental (20 a 28 °C) en la pulga se producen los factores que facilitan la

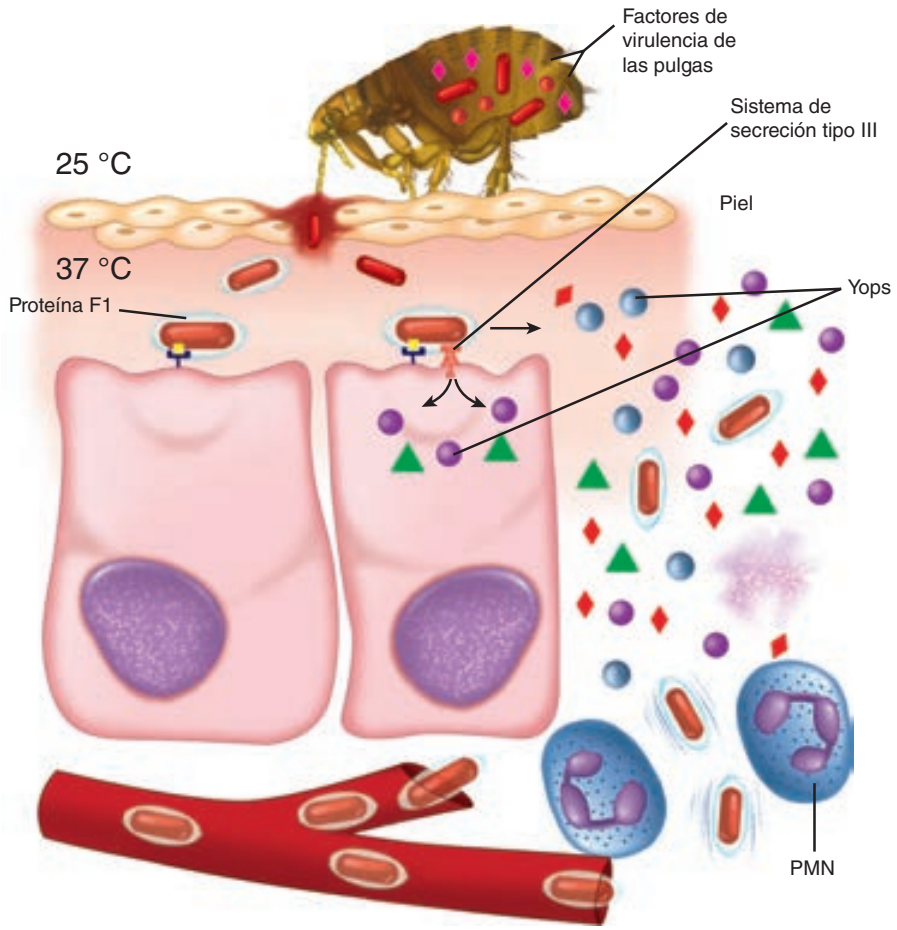


FIGURA 36-3. Perspectiva celular de la peste. (*Arriba*) *Yersinia pestis* prolifera en la pulga y produce factores de virulencia singulares con base en las características del ambiente. Las bacterias son regurgitadas durante la alimentación de la pulga sobre la piel humana y alcanzan los tejidos subepiteliales. Aquí, desencadenada por aspectos ambientales, como una temperatura más caliente (37 °C), inicia la producción de un nuevo grupo de factores de virulencia singulares para las víctimas mamíferos, como la proteína capsular F1. (*Izquierda*) *Y. pestis* se une a las células epiteliales. (*Imagen central*) Inicia la producción de proteínas de la membrana externa de *Yersinia* (Yops). Algunas se inyectan por sistemas de secreción de tipo III, en tanto que otras se secretan en la superficie. (*Derecha*) Las células son destruidas y los microorganismos evaden la fagocitosis para alcanzar el torrente sanguíneo. PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

multiplicación del microorganismo (fibrinolisina, fosfolipasa) y que causan el bloqueo del proventrículo (coagulasa, biopelícula de polisacáridos). La pulga, al percibir la inanición, se alimenta con voracidad y finalmente regurgita sangre y bacterias hacia la picadura. A través de ésta, *Y. pestis* es desplazada súbitamente hacia un nuevo hospedador (rata o ser humano).

La multiplicación en el intestino anterior de la pulga se facilita por factores de virulencia que se activan con bajas temperaturas

En un nuevo hospedador homeotermo (35 a 37 °C), *Y. pestis* produce un segundo grupo de factores de virulencia, lo que incluye la proteína F1, Yops y activador del plasminógeno (Pla) (**figura 36-3**). La proteína F1 forma una cápsula similar a un gel con propiedades antifagocíticas que permiten que las bacterias persistan y se multipliquen. El activador del plasminógeno facilita la diseminación metastásica a través de actividad enzimática y adhesión a las proteínas de la matriz extracelular. Los Yops, conocidos como familia de proteínas (YopA, YopB y así en lo sucesivo), tienen diversas actividades biológicas, que se incluyen en dos categorías. La primera categoría es una actividad enzimática destructora dirigida a la célula hospedadora. El otro grupo de acciones altera la función intracelular y está mediada a través de sistemas de secreción por inyección (tipo III). Una vez en el interior de la célula hospedadora, lo que incluye fagocitos profesionales, estas proteínas secretadas alteran las vías de señalización, destruyen la estructura del citoesqueleto, inhiben la producción de citocinas y desencadenan apoptosis. ::: sistemas de secreción, págs. 283-284

A 37 °C se producen proteína F1, Pla y Yops
F1 tiene actividades antifagocíticas
Yops destruye y altera a la célula

Tales microorganismos finalmente alcanzan los ganglios linfáticos regionales a través de los vasos linfáticos y en dichos ganglios se multiplican con rapidez y producen una linfadenitis supurativa hemorrágica conocida en la clínica como **bubón**. La diseminación al torrente sanguíneo ocurre con rapidez. La toxicidad sistémica extrema que se desarrolla con la bacteriemia parece ser consecuencia de una endotoxina de lipopolisacáridos (LPS) combinada con la acción de diversas Yops, proteasas y otros productos extracelulares. La bacteriemia causa diseminación a otros órganos, sobre todo los pulmones, dando origen a una neumonía hemorrágica necrosante conocida como peste neumónica.

El bubón progresa hacia la bacteriemia
Los LPS y otros productos ocasionan estado de choque

INMUNIDAD

La recuperación de la peste bubónica parece conferir inmunidad duradera, pero por razones obvias el mecanismo en humanos no se ha estudiado con detalle por métodos inmunológicos modernos. Estudios en animales sugieren que anticuerpos contra la proteína capsular F1 protegen al favorecer la fagocitosis, pero es necesario el

FIGURA 36-4. Peste bubónica. Se observa un bubón aumentado de tamaño en la axila de este niño. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

inicio de los mecanismos mediados por células para la destrucción intracelular.

Los anticuerpos anticapsulares pueden ser protectores

Peste: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El periodo de incubación para la peste bubónica es de 2 a 7 días después de la picadura de una pulga. El inicio se caracteriza por fiebre y un bubón doloroso, por lo común en la región inguinal (bubón proviene de la palabra griega *boubon* que se refiere a "ingle") o, menos a menudo, en la región axilar (**figura 36-4**). Sin tratamiento, casi 50 a 75% de los pacientes progresan a bacteriemia y mueren por choque séptico por gramnegativos en unas cuantas horas o días después del desarrollo del bubón. Casi 5% de las víctimas desarrollan peste neumónica con esputo mucoide y más tarde sanguinolento. La peste neumónica primaria tiene un periodo de incubación más breve (dos a tres días) e inicia solamente con fiebre, malestar general y sensación de opresión torácica. En etapas avanzadas de la enfermedad aparecen tos, esputo productivo, disnea y cianosis. Es común la muerte en el segundo o tercer día de la enfermedad y no hay sobrevivientes sin antibioticoterapia. En los casos de peste neumónica se observa una cianosis terminal, lo que explica el término de muerte negra. Incluso hoy día, la peste neumónica es casi siempre letal si el tratamiento apropiado se retrasa más de un día a partir del inicio de las manifestaciones clínicas.

La peste bubónica tiene una tasa de mortalidad de 50 a 75% en casos no tratados

La peste neumónica es letal sin tratamiento

Cianosis terminal = muerte negra

DIAGNÓSTICO

Los frotis de aspirados teñidos con la técnica de Gram por lo común revelan bacilos gramnegativos con tinción bipolar. Se dispone de una técnica de inmunofluorescencia en laboratorios de salud pública para la identificación inmediata en frotis o en cultivos. *Y. pestis* se aísla con facilidad en los medios utilizados para otras enterobacterias (agar sangre, agar de MacConkey), aunque el crecimiento puede requerir más de 24 h de incubación. La muestra apropiada incluye aspirado del bubón, sangre y esputo. Los laboratorios deben ser notificados de la sospecha de peste para evitar el retraso en el diagnóstico bacteriológico y para proteger al personal de laboratorio contra la infección.

La tinción con inmunofluorescencia es un método rápido

Es posible cultivarla en medios habituales

TRATAMIENTO

La estreptomicina o la gentamicina son el tratamiento preferido para las pestes neumónica y bubónica. La doxiciclina, ciprofloxacina y cloranfenicol son fármacos alternativos. El tratamiento oportuno reduce la letalidad de la peste bubónica a menos de 10%, pero la tasa de mortalidad de casos de peste en humanos, reportados en países desarrollados, aún continúa siendo de alrededor de 20% por el retraso en el inicio del tratamiento apropiado.

La estreptomicina o gentamicina constituyen el tratamiento primario

PREVENCIÓN

La peste urbana se ha prevenido mediante el control de ratas y las medidas de salud pública general así como con el uso de insecticidas. La peste selvática es virtualmente imposible de eliminar por el tamaño y dispersión de los múltiples reservorios de roedores. La enfermedad puede prevenirse al evitar el contacto con roedores y conejos enfermos o muertos. En regiones endémicas se recomienda la erradicación de pulgas en las mascotas domésticas, que se sabe transportan pulgas infectadas de roedores a seres humanos. La presencia continua de peste completamente virulenta en el ciclo selvático conlleva un riesgo de extensión al ciclo urbano, y la enfermedad epidémica ocurre en casos de desastres mayores o alteración social. La quimioprofilaxis con doxiciclina o ciprofloxacina se recomienda para aquellos que han tenido contacto cercano con casos de peste neumónica. También se utiliza para contactos caseros de personas con peste bubónica, porque pueden haber tenido contacto con la misma pulga. Durante algún tiempo se utilizó una vacuna de peste inactiva con formol para personas con alto riesgo ocupacional, pero ya no se encuentra disponible.

Evitar el contacto con roedores enfermos o muertos

Quimioprofilaxis para exposición respiratoria

FRANCISELLA

Bacteriología

Francisella tularensis es un cocobacilo pequeño, aerobio facultativo. Es un bacilo gramnegativo con una morfología muy similar a la de *Brucella*. Las cepas virulentas poseen una cápsula rica en lípidos. *F. tularensis* es una de las pocas especies bacterianas de importancia médica que no crece en medios de cultivo enriquecidos. Esta característica se debe a sus necesidades especiales de compuestos de sulfhidrilo y su crecimiento ocurre en medios de agar sangre con cisteína y glucosa después de 2 a 10 días de incubación.

Los cocobacilos gramnegativos tienen necesidad de compuestos —SH

Tularemia

CÁPSULA CLÍNICA

La tularemia es una enfermedad de mamíferos silvestres causada por *F. tularensis*. Los humanos se infectan por contacto directo con animales infectados o a través de la picadura de un insecto vector (garrapata o tábano). La enfermedad se caracteriza por una úlcera local con fiebre elevada y síntomas generales intensos. La epidemiología de la tularemia y muchas características de la infección clínica son similares a las de la peste.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de los humanos afectados adquieren *F. tularensis* por contacto con un mamífero infectado o por un artrópodo hematófago. La dosis infectante es muy baja (menos de 100 microorganismos) y, por tanto, existen muchas rutas posibles de infección. La picadura de una garrapata o el contacto directo con una abrasión cutánea menor son los mecanismos más comunes de infección. Muchos mamíferos silvestres pueden infectarse, lo que incluye ardillas, ratones almizcleros, castores y ciervos. Un antecedente común es haber desollado conejos silvestres durante una cacería. La inhalación también puede ocasionar la enfermedad. En un brote epidémico reciente de tularemia pulmonar en Cape Cod, los expertos consideraron que el corte del césped y de los arbustos facilitó la inhalación. En ocasiones la mordedura o arañazo de un perro o gato doméstico han participado como mecanismo cuando el animal ha ingerido o mordido a un mamífero silvestre infectado. Los animales infectados pueden no mostrar signos de infección, porque el organismo se adapta bien a su hospedador natural. El vector habitual en animales son las garrapatas y los tábanos. Las garrapatas pueden actuar como reservorio del microorganismo mediante transmisión transovárica a su descendencia.

La dosis infectante es baja

Se adquiere por picaduras de garrapata o directamente de un mamífero silvestre

La tularemia se distribuye en todo el hemisferio norte, aunque existen variaciones amplias en regiones específicas. La alta virulencia de las cepas relacionadas con garrapata/conejo es común sólo en EUA y los casos han disminuido de manera estable desde la Segunda Guerra Mundial. En EUA se reportan cada año 100 a 200 nuevos casos, la mitad de los cuales ocurrieron en los estados del Medio Oeste (Arkansas, Missouri, Oklahoma). La tularemia no se encuentra en las Islas Británicas, África, Sudamérica o Australia.

Distribución en todo el hemisferio septentrional

PATOGÉNESIS

Poco se sabe con respecto a los eventos que ocurren durante los 2 a 5 días del periodo de incubación. A menudo se desarrolla una lesión en el sitio de la infección, la cual más tarde se ulcera. El microorganismo infecta los órganos reticuloendoteliales, a menudo formando granulomas, y la enfermedad puede en ocasiones seguir una evolución con recaídas crónicas. Estas propiedades sugieren un patógeno intracelular facultativo; por tanto, la virulencia de *F. tularensis* está relacionada con su capacidad para multiplicarse en diversos tipos celulares, lo que incluye hepatocitos y macrófagos. Aunque el microorganismo entra en la célula en una vacuola fagocítica, es capaz de evitar la acidificación del fagosoma/lisosoma y por último escapará hacia el citosol. Probablemente ocurre la diseminación bacteriémica temprana, aunque rara vez se detecta. Otras áreas de multiplicación se caracterizan por necrosis o producción de granuloma y en el mismo órgano puede observarse una mezcla de abscesos y granulomas con caseificación.

La multiplicación intracelular es un aspecto fundamental de su virulencia

Escapa del fagosoma al citosol

INMUNIDAD

La infección adquirida de manera natural parece conferir inmunidad de larga duración. Los títulos de anticuerpos permanecen elevados por varios años, pero la inmunidad celular tiene gran participación en la resistencia a la reinfección. Las reacciones dependientes de linfocitos T que afectan a las células CD4+ o CD8+ se detectan incluso antes de las respuestas de anticuerpos. ::: vías CD4+ y CD8+, págs. 26 y 28

Predomina la inmunidad celular

Tularemia: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Después de un periodo de incubación de 2 a 5 días, la tularemia puede seguir diferentes evoluciones, lo que depende del sitio de inoculación y de la extensión de la diseminación. Todo inicia con un cuadro de inicio agudo con fiebre, escalofríos y malestar general. En la forma ulceroglandular, una pápula local en el sitio de inoculación se torna necrótica y se ulcera (**figura 36-5**). Los ganglios linfáticos regionales aumentan de tamaño y se vuelven dolorosos. En la forma oculoglandular, que aparece después de la inoculación conjuntival, las manifestaciones son similares con excepción de que la lesión local es conjuntivitis purulenta dolorosa. La ingestión de grandes cantidades de *F. tularensis* (más de 10^8) produce tularemia tifoídica con manifestaciones abdominales y la evolución febril prolongada es similar a la de otras fiebres tifoideas. La inhalación del microorganismo puede ocasionar tularemia neumónica o una infección más generalizada similar a la forma tifoídica. Al igual que la peste neumónica, la neumonía tularémica también se desarrolla través de la diseminación a los pulmones por la bacteriemia de alguna de las otras variantes de la infección. Toda forma de tularemia puede progresar a infección sistémica con lesiones en múltiples órganos.

Existen formas ulceroglandular, oculoglandular, tifoídica y neumónica

Sin tratamiento, la tasa de mortalidad varía de 5 a 30%, lo que depende del tipo de infección. En la tularemia ulceroglandular, la forma más común, el riesgo suele ser menor para un resultado letal, que se calcula en 2%.

La forma ulceroglandular tiene la mortalidad más baja

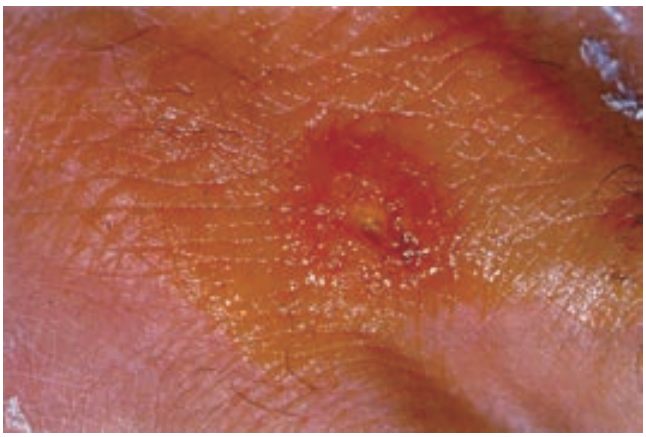


FIGURA 36-5. Tularemia. Úlcera en la mano de un trampero, infectada con *F. tularensis.* (Reproducida con la autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

DIAGNÓSTICO

La tularemia es una enfermedad poco común y *F. tularensis* tiene necesidades singulares de crecimiento, por lo que el diagnóstico se pasa por alto con facilidad. Algunas cepas crecen en agar chocolate y los laboratorios deben ser alertados de la sospecha de tularemia, de forma que se preparen medios enriquecidos con cisteína y se tomen precauciones contra el riesgo considerable de infección del personal de laboratorio. Se dispone de un reactivo de inmunofluorescencia para laboratorios de referencia, el cual se utiliza en frotis directos de material clínico. Debido a la dificultad y el riesgo de las técnicas de cultivo, muchos casos de tularemia se diagnostican por pruebas serológicas. Por lo común hay anticuerpos aglutinantes en títulos de 1:40 hacia la segunda semana de la enfermedad, que se incrementan a 1:320 o más después de tres o cuatro semanas. A menos que se identifique una exposición previa, la simple elevación de los anticuerpos se considera diagnóstica.

Se necesitan medios especiales para su cultivo
Es común la realización de estudios serodiagnósticos

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La estreptomicina o gentamicina son el fármaco de elección en todas las formas de tularemia. También son eficaces la doxiciclina, ciprofloxacina y cloranfenicol, pero las recaídas son más comunes que con los aminoglucósidos. La prevención involucra principalmente el uso de guantes de goma y protección ocular cuando se manipulen mamíferos potencialmente infectados. También es de importancia la eliminación rápida de garrapatas. Existe una vacuna de microorganismos vivos atenuados, pero sólo se utiliza en personal de laboratorio que no puede evitar el contacto con animales infectados.

Los aminoglucósidos son eficaces

PASTEURELLA MULTOCIDA

P. multocida es una de las muchas especies de *Pasteurella* que se encuentran en la flora respiratoria de animales y es causa de infección respiratoria en algunos. Es un microorganismo cocobacilar pequeño, gramnegativo, que crece con facilidad en agar sangre pero no en agar de MacConkey. Es positivo para oxidasa y fermenta diversos carbohidratos. A diferencia de la mayor parte de los bacilos gramnegativos, *P. multocida* es susceptible a la penicilina. Los humanos por lo común se infectan por picadura o por un arañazo por un gato o perro doméstico. Se desarrolla la infección en el sitio de la lesión, a menudo en 24 h. La infección típica es celulitis difusa con bordes eritematosos bien definidos. El diagnóstico se establece por cultivo de pus aspirado de una lesión. Con frecuencia hay muy pocos microorganismos para que se observen en la tinción de Gram directa.

P. multocida es la causa más común de infección por una mordedura por perro o gato. Por razones desconocidas, *P. multocida* en ocasiones se aísla del esputo de pacientes con bronquiectasias. Las infecciones se tratan con penicilinas.

Bacilos gramnegativos sensibles a la penicilina
Es la causa más común de infección en casos de mordeduras o arañazos de animales infectados

ESTUDIO DE CASO

EVOLUCIÓN A LA MUERTE DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN A UN GATO

Un varón de 31 años de edad regresó de visitar a un amigo en el condado de Chaffee, Colorado. En ese sitio ayudó a sacar a un gato doméstico, obviamente enfermo, de debajo de la casa de un amigo. También observaron varias ardillas muertas en un arroyo cercano. Dos días después de regresar a su hogar en Tucson, el paciente tuvo dolor abdominal de tipo cólico. El día siguiente tuvo fiebre, náusea, vómito, diarrea intensa y tos. En el tercer día consultó a un médico por diarrea y vómito. En la exploración física se le encontró con fiebre (40 °C) y deshidratado; se auscultaron ruidos anormales en los campos pulmonares y no existía linfadenopatía. El paciente recibió tratamiento para gastroenteritis con clindamicina y ciprofloxacina oral el siguiente día. Más tarde, un día después, fue hospitalizado con cianosis y choque séptico. La radiografía torácica reveló neumonía en el lóbulo superior derecho. La tinción de Gram de una muestra de esputo obtenida al momento de la hospitalización mostró numerosos bacilos gramnegativos. Se inició antibioticoterapia con ceftazidima, eritromicina, y una dosis de penicilina y otra de gentamicina para el tratamiento de septicemia grave y neumonía. Falleció 24 horas después de la hospitalización.

En la investigación del condado de Chaffee las autoridades sanitarias indicaron que se reportó el caso de un gato con un absceso submandibular y lesiones en la cavidad bucal compatibles con peste felina, y falleció el 19 de agosto antes de haber sido valorado por un veterinario. El gato fue quemado sin estudios diagnósticos. Se encontró una ardilla muerta en el área donde vivía el gato, de la cual se cultivó *Y. pestis.*

PREGUNTAS

■ ¿Cuál es la enfermedad más probable en este varón?

A. Brucelosis
B. Peste bubónica
C. Peste neumónica
D. Tularemia tifoídica
E. Neumonía tularémica

■ ¿Cuál es el origen más probable de esta infección?

A. Pulga
B. Gato
C. Ardilla
D. Rata
E. Humano

■ ¿Cuál de los siguientes factores contribuyó a la muerte?

A. Yops
B. Biopelícula
C. Eritritol
D. Adenilato ciclasa
E. Ribosilación de ADP

RESPUESTAS

1(C), **2**(B), **3**(A)

CAPÍTULO 37

Espiroquetas

El mal francés, porque eso era, estuvo inactivo en mí por más de cuatro meses antes de que se hiciera evidente; súbitamente se manifestó en todo el cuerpo [...] con algunas vesículas de 2 cm de diámetro y de color rosado

—Benvenuto Cellini (1500-1571): *The Life of Benvenuto Cellini*

Las espiroquetas son bacterias con morfología espiral que varía desde la de aquellas con giros poco evidentes a formas rígidas con aspecto de sacacorchos. Los tres géneros de importancia médica incluyen aquellos que causan la sífilis, el antiguo flagelo para las indiscreciones sexuales, y la enfermedad de Lyme, la consecuencia de una inocente caminata en el bosque.

Bacteriología

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

La morfología espiral de las espiroquetas (**figura 37-1**) es consecuencia de una pared celular flexible de peptidoglucanos alrededor de la cual se encuentran varias fibrillas axiles. La pared celular y las fibrillas axiles están completamente cubiertas por una membrana laminar externa similar a la membrana externa de otras bacterias gramnegativas. En algunas especies se forma una capa adherente de ácido hialurónico alrededor del microorganismo, lo que puede contribuir a su virulencia. Las espiroquetas son móviles, muestran movimiento rotatorio y flexión y se cree que dicha motilidad es consecuencia del movimiento de los filamentos axiles, aunque el mecanismo no es claro.

Estructura espiral que se entrelaza alrededor de los endoflagelos
La motilidad incluye rotación y flexión

Muchas espiroquetas son difíciles de observar en la microscopia habitual. Aunque son bacterias gramnegativas, se tiñen mal o son demasiado delgadas (0.15 μm o menos) para que puedan observarse con la potencia de resolución de la microscopia de luz. La microscopia de campo oscuro (**figura 37-2**), las técnicas de inmunofluorescencia o técnicas de tinción especial pueden demostrar la presencia de estas espiroquetas. Otras espiroquetas como *Borrelia* son más anchas y visibles con facilidad en preparaciones teñidas, incluso en frotis rutinarios de sangre. ::: iluminación de campo oscuro, pág. 53
Muchas son delgadas y se tiñen mal
Los estudios en campo oscuro muestran la presencia de espiroquetas

CRECIMIENTO Y CLASIFICACIÓN

Las espiroquetas parasitarias crecen con mayor lentitud *in vitro* en comparación con la mayor parte de otras bacterias que causan enfermedad. Algunas especies, lo que incluye a la bacteria causal de la sífilis, no crecen más allá de unas cuantas generaciones en cultivo celular. Algunas son anaerobios estrictos, en tanto que otras requieren bajas concentraciones de oxígeno y otras más son por completo aerobias. Comparadas con otros grupos bacterianos, la taxonomía de las espiroquetas no está desarrollada por completo. Muchas espiroquetas son difíciles de cultivar y de estudiar y se tienen pocas propiedades fenotípicas con base en las cuales pueda realizarse la clasificación. Los géneros de importancia médica como *Treponema*, *Leptospira* y *Borrelia* se han diferenciado sobre todo con base en características morfológicas como la naturaleza de su forma espiral y la disposición de los flagelos. Esta clasificación se apoya en técnicas modernas de homología de DNA y análisis de RNA ribosómico.
::: métodos de diagnóstico molecular, págs. 67 y 68
Algunas no se han aislado en medios de cultivo
Pueden ser aerobias o anaerobias

Espiroquetosis

Algunas espiroquetas son de vida libre y otras pertenecen a la flora normal de humanos y animales. La cavidad bucal, en particular las grietas dentales, posee una gran cantidad de especies no patógenas de *Treponema* y *Borrelia* como parte de su flora normal. Bajo condiciones poco habituales, estas espiroquetas, en conjunto con los anaerobios de la flora normal, pueden causar infección ulcerosa necrosante de las encías, cavidad bucal o faringe (infección de Vincent, "boca de las trincheras"). No se comprende la patogenia de estas infecciones oportunistas, pero parecen estar correlacionadas con un inmunodepresión, desnutrición grave y mala higiene bucal (**cuadro 37-1**). El término "boca de las trincheras" se refiere a la aparición de estas enfermedades en tropas bajo las malas con-

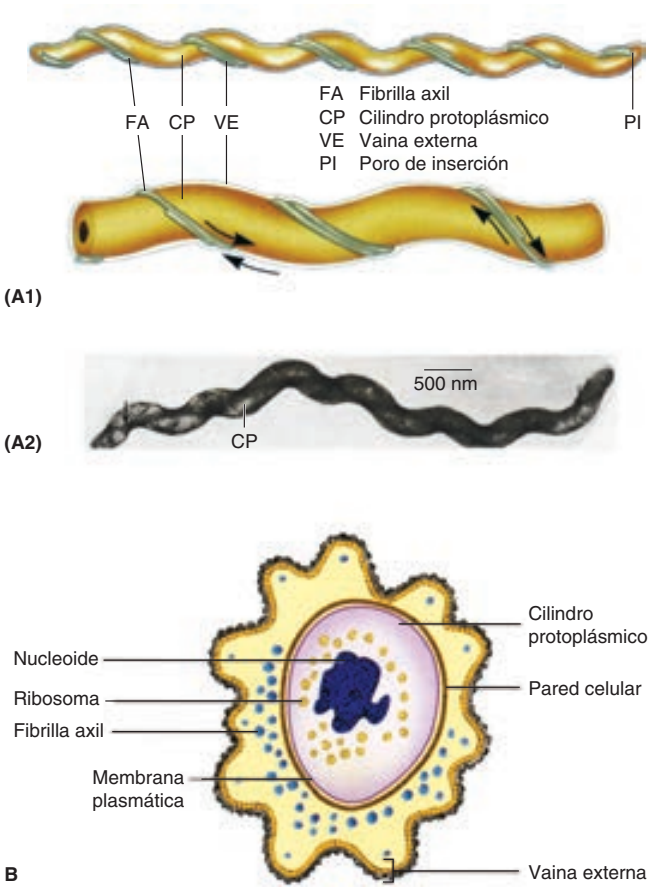


FIGURA 37-1. Morfología de la espiroqueta. A1. Aspecto de la superficie longitudinal de la espiroqueta típica. **A2.** Micrografía electrónica de un *Treponema* con filamentos axiles que se extienden a una distancia más larga que la longitud de la célula. **B.** Corte transversal de una espiroqueta típica. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

diciones que existían en las trincheras durante la Primera Guerra Mundial.

Muchas son parte de la flora orofaríngea

La proliferación excesiva causa "boca de las trincheras"

Las principales enfermedades por espiroquetas son causadas por especies selectas de tres géneros que no se encuentran en la flora normal, *Treponema* (*T. pallidum*), *Leptospira* (*L. interrogans*) y *Borrelia* (*B. recurrentis*, *B. hermsii* y *B. burgdorferi*). La mayor parte de las infecciones por *Borrelia* y *Leptospira* son zoonosis transmitidas a partir de animales salvajes y domésticos. *T. pallidum* es un patógeno estricto de seres humanos que se transmite por contacto sexual. En el **Apéndice 37-1** se resumen algunas enfermedades no venéreas producidas por treponemas.

La enfermedad es venérea o bien una zoonosis

TREPONEMA PALLIDUM

T. pallidum es el agente causal de la sífilis, enfermedad que se reconoció por primera vez en el siglo XVI y que se diseminó con rapidez a toda Europa asociada con campañas de urbanización y militares.

FIGURA 37-2. *Treponema pallidum* en microscopia de campo oscuro. El método de campo oscuro crea un halo brillante alrededor de las espiroquetas en forma de sacacorchos. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

Algunos autores argumentan que fue traída al continente americano por los marinos que acompañaban a Cristóbal Colón. Su evolución prolongada y sus notables variaciones clínicas a menudo resaltan en sus manifestaciones clínicas (úlcera genital, ataxia, demencia, rotura de la aorta) por un estado de parasitismo desequilibrado que dura décadas. La causa de la sífilis es en realidad una subespecie (*T. pallidum*, subespecie *pallidum*) que tiene relación estrecha con otros agentes que causan trepanomatosis no venéreas. *T. pallidum* se utiliza para indicar la subespecie *pallidum*.

La sífilis constituye una extensión del equilibrio de parasitismo y enfermedad

Bacteriología

T. pallidum es una espiroqueta delgada, de 5 a 15 µm de longitud, con espirales regulares cuya amplitud le brinda un aspecto similar al de un sacacorchos (**figura 37-2**). El microorganismo se observa con facilidad con técnicas de inmunofluorescencia, microscopia de campo oscuro o técnicas histológicas con impregnación de plata. Las células vivas muestran un movimiento de rotación lento con flexión súbita a 90°, dando la impresión de "un caballero que flexiona el cuerpo con rapidez desde la cintura". *T. pallidum* es extremadamente susceptible a cualquier desviación de las condiciones fisiológicas. Muere con rapidez por desecación y se destruye con facilidad en una amplia gama de detergentes y desinfectantes. El efecto letal de elevaciones aun leves de la temperatura (41 a 42 °C) fue la base para la técnica de tratamiento con fiebre para la sífilis; dicha técnica se introdujo en Viena hace un siglo (¡los pacientes eran infectados con parásitos de paludismo!).

CUADRO 37-1 Características de las enfermedades por espiroquetas

				DIAGNÓSTICO			
MICROORGANISMO	**MORFOLOGÍA**	**TRANSMISIÓN**	**RESERVORIO**	**MICROSCOPIA**	**CULTIVO**	**ESTUDIO SEROLÓGICO**	**ENFERMEDAD**
Treponema pallidum	Espirales en forma de sacacorchos	Sexual, transplacentaria, transfusión	Humanos	Análisis en campo oscuro del chancro o de las lesiones secundarias	Ninguno	VDRL, RPR, FTA-ABS, MHA-TP	Sífilis
Leptospira interrogans	Espirales cerradas, extremos en forma de ganchos	Ingestión de agua contaminada	Roedores, ganado, perros	No se recomienda[a]	Rara vez se realiza[b]	MAT	Fiebre; meningitis, hepatitis
Borrelia recurrentis	Espirales laxas	Piojo	Humanos	Tinción de Giemsa o de Wright de frotis de sangre	Rara vez se realiza[c]	Ninguno	Fiebre recurrente
Borrelia hermsii	Espirales laxas	Garrapata[d]	Roedores	Tinción de Giemsa o de Wright de frotis de sangre	Rara vez se realiza[c]	Ninguno	Fiebre recurrente
Borrelia burgdorferi	Espirales laxas	Garrapata[e]	Ratón de patas blancas, otros roedores (ciervo)[f]	No se recomienda[a]	Rara vez se realiza[c]	EIA + inmunotransferencia	Enfermedad de Lyme

EIA, inmunoanálisis enzimático; FTA-ABS, anticuerpo treponémico fluorescente; MAT, prueba de microaglutinación; MHA-TP prueba de microaglutinación para *T. pallidum*; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas.

[a] Los organismos son pocos y raras veces se ven en las lesiones clínicas.

[b] El cultivo de sangre u orina en medio de Fletcher semisólido toma de una a varias semanas y no suele estar disponible.

[c] El cultivo de sangre en medio de Barbour-Stoener-Kelly líquido toma una a varias semanas y por lo general no está disponible.

[d] *Ornithodoros hermsi.*

[e] *Ixodes scapularis* en el este y el centro de EUA, *I. pacificus* en la parte oeste.

[f] La transmisión de pulgas maduras a ciervos que no son realmente un reservorio.

Espirales en forma de sacacorchos que giran y se flexionan
El calor, desecación y desinfectantes destruyen con rapidez a la bacteria

Más allá de estas observaciones, el estudio de la biología y patogenia de *T. pallidum* se vio obstaculizado de manera grave por la incapacidad de cultivar el microorganismo. Se multiplica por sólo unas cuantas generaciones en cultivos celulares y es difícil crear subcultivos. El crecimiento sostenido se logra sólo en animales (pruebas en conejo), que son la única fuente de bacterias para la creación de reactivos diagnósticos y estudios científicos. El genoma de *T. pallidum* es susceptible de estudio; mucha de la información que se muestra a continuación se basa en extrapolaciones al comparar genes que se encuentran en otras bacterias patógenas. Sin embargo, este genoma se encuentra entre los más pequeños conocidos y es varias veces más pequeño que el de otras bacterias patógenas que se revisan en esta obra. La impresión a simple vista de la espiroqueta de la sífilis es que es un patógeno minimalista, que crece con lentitud y produce pocas estructuras o productos bien definidos.
Crecimiento prolongado sólo en animales
Los genes se han comparado con los de otros patógenos

El crecimiento lento de *T. pallidum* (tiempo promedio para producir una generación, más de 30 h) parece ser consecuencia de la falta de enzimas que destoxifican moléculas de oxígeno reactivo (catalasa, oxidasas) y la ausencia de una vía eficiente para la producción de energía (ATP) como el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y la cadena de transporte de electrones. *T. pallidum* comparte un estilo estructural de bacteria gramnegativa con otras espiroquetas, pero su membrana externa carece de lipopolisacáridos (LPS) y contiene pocas proteínas.
Carece de enzimas comunes
Sin LPS y con pocas proteínas en la membrana externa

Sífilis

CÁPSULA CLÍNICA

La sífilis por lo común se adquiere por contacto directo de mucosas durante la relación sexual. La enfermedad inicia con una lesión en el sitio de entrada, por lo general con una úlcera genital. Después de que ésta cicatriza, el microorganismo se disemina a nivel sistémico y la enfermedad se manifiesta semanas más tarde con la aparición de un exantema maculopapular generalizado, conocido como sífilis secundaria. La enfermedad entra en una segunda fase de eclipse, también conocida como enfermedad latente. La infección latente puede ser eliminada

por el sistema inmunitario o reaparecer en la forma de sífilis terciaria años o décadas más tarde. La sífilis terciaria se caracteriza por lesiones focales cuya ubicación determina la lesión. Los focos aislados en hueso o en hígado pueden ser pasados por alto, pero la infección del aparato cardiovascular o del sistema nervioso puede ser devastadora. La demencia progresiva o la rotura de un aneurisma aórtico son dos de los muchos resultados letales de la sífilis no tratada.

EPIDEMIOLOGÍA

T. pallidum es un patógeno exclusivo de los humanos bajo condiciones naturales. En la mayor parte de los casos, la infección se adquiere por contacto sexual directo con una persona que tenga lesiones sifilíticas primarias o secundarias activas (**figura 37-3**). Los estudios de notificación a la pareja sexual sugieren que ocurre la transmisión en más de 50% de los contactos sexuales en los cuales existe una lesión. Con menos frecuencia, la enfermedad puede diseminarse por contacto no genital con las lesiones (p. ej., con el labio), por compartir agujas en usuarios de drogas intravenosas o por transmisión transplacentaria al feto en los primeros tres meses de infección materna. La enfermedad tardía no es infecciosa. Los procedimientos actuales de detección, en esencia, han eliminado la infección por transfusión como fuente de la enfermedad. La incidencia de nuevos casos de sífilis primaria y secundaria en países desarrollados disminuyó hasta las cifras más bajas alcanzadas a finales del siglo XX; desde entonces se ha incrementado en más de 10%. En todo el mundo, la sífilis continúa como un problema importante de salud pública; se calcula que cada año aparecen 12 millones de nuevos casos. Hay evidencia de que las lesiones sifilíticas son un sitio de entrada para la transmisión de la infección por VIH.

La transmisión es por contacto con mucosas o sangre
La infección congénita ocurre por vía transplacentaria
La sífilis terciaria no es infecciosa

PATOGÉNESIS

La espiroqueta alcanza los tejidos subepiteliales a través de una pérdida de la continuidad no evidente en la piel o tal vez por el paso entre las células epiteliales de las mucosas, lo que se favorece por la unión a la fibronectina y a elementos de la matriz extracelular. En la submucosa, se multiplica con lentitud estimulando una reacción hística inicial. Esto probablemente se debe a la falta relativa de antígenos en la membrana externa de *T. pallidum* que podría quedar expuesta al sistema inmunitario. En infecciones experimentales el microorganismo se disemina desde el sitio primario al torrente sanguíneo en unos cuantos minutos y se establece en tejidos distantes en el lapso de horas. Se desarrollan lesiones, cuyo dato histopatológico básico es endarteritis. Las arteriolas de pequeño calibre muestran edema y proliferación de células endoteliales; esto reduce u obstruye la irrigación local, lo que tal vez explique la ulceración necrótica de las lesiones primarias y la destrucción subsiguiente en otros sitios (**figura 37-4A-C**). Los vasos sanguíneos son rodeados

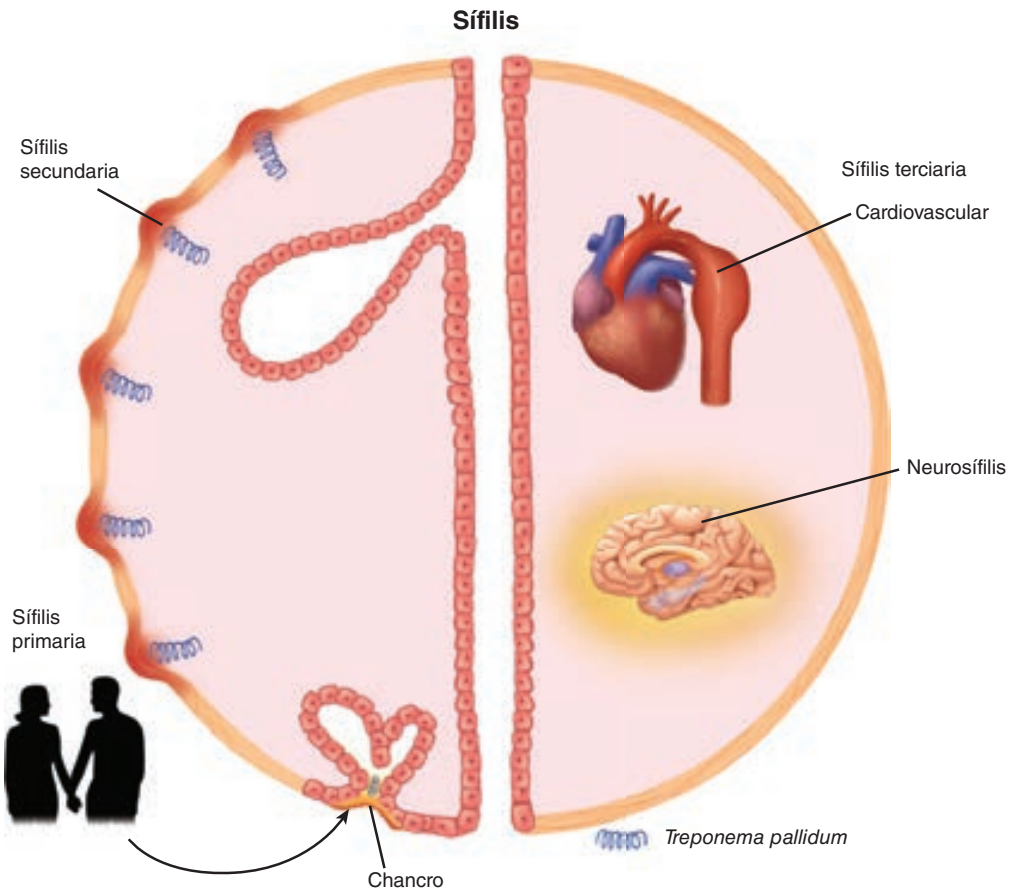
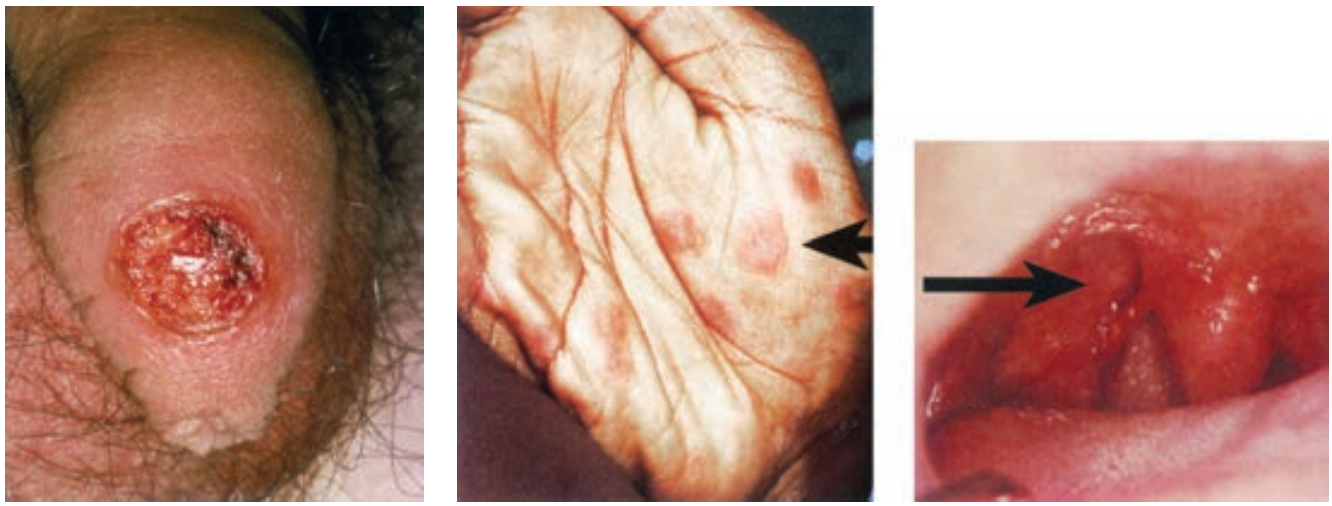


FIGURA 37-3. Revisión general de la sífilis. La infección se adquiere por contacto sexual; la lesión primaria es una úlcera en genitales denominada chancro. La principal característica de la sífilis secundaria es un exantema maculopapular en el que se encuentran abundantes espiroquetas. En la sífilis terciaria (derecha) hay afección a múltiples aparatos y sistemas. Se representa un aneurisma aórtico como parte de la sífilis cardiovascular y la inflamación del cerebro en el caso de neurosífilis.



A B C

FIGURA 37-4. Lesiones sifilíticas. A. Sífilis primaria. Se muestra un chancro sifilítico en el prepucio. Observe los bordes bien delimitados y la base cruenta de la úlcera. **B.** Sífilis secundaria. Surge exantema maculopapular en la palma de las manos. **C.** Sífilis terciaria. Una goma rota aparece como una tumoración y como una úlcera en el paladar duro. (A, reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008, Figura 26.12. B y C, reproducidas con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008).

por acumulaciones densas de linfocitos, monocitos y células plasmáticas. No existe evidencia de que esta lesión se deba a toxinas o a otros factores de virulencia clásica producidos por *T. pallidum*. La lesión primaria cicatriza de manera espontánea, pero las bacterias ya se han diseminado a otros órganos, ya sea hacia los ganglios linfáticos locales o al torrente sanguíneo.

La diseminación a partir de lesiones de la mucosa hacia la sangre ocurre con rapidez

La multiplicación lenta produce endarteritis y granulomas

Las úlceras cicatrizan pero las espiroquetas se diseminan

La enfermedad es asintomática hasta la etapa secundaria diseminada y más tarde puede permanecer asintomática, en un periodo de latencia. Es evidente que ocurre elevación de los sistemas de defensa del hospedador, pero se desconocen los mecanismos involucrados. Cepas de *T. pallidum* encontradas en lesiones secundarias no han demostrado diferencias antigénicas con las que se observan en el chancro primario. Puede ser la combinación del bajo contenido de antígenos de su membrana externa, con la tasa de multiplicación extremadamente baja, lo que permite que el microorganismo permanezca por debajo de la masa antigénica crítica necesaria para desencadenar una respuesta inmunitaria eficaz. Sin los factores de virulencia que expliquen la destrucción de los tejidos, sólo parece existir una lesión por respuesta prolongada de hipersensibilidad de tipo tardío a la persistencia de la bacteria. ::: hipersensibilidad retardada, pág. 35

Desencadena mínima respuesta inmunitaria

La lesión se debe a respuesta de hipersensibilidad prolongada

INMUNIDAD

Las observaciones clínicas sugieren una respuesta inmunitaria en la sífilis que es lenta e imperfecta. La inmunidad a la reinfección no aparece hasta la etapa latente temprana; al menos en una tercera parte de los individuos infectados, la respuesta subsiguiente del hospedador tiene éxito para eliminar los treponemas, aunque no todos.

Se desarrolla inmunidad con lentitud y en forma incompleta

Los mecanismos inmunitarios relacionados no eliminan a la bacteria, pero parecen involucrar la respuesta celular y humoral. La resistencia a la reinfección se relaciona con la aparición de anticuerpos contra *Treponema*, que son capaces de inmovilizar y destruir a los microorganismos. Las proteínas de la membrana externa (OMP, *outer membrane proteins*) de los treponemas son el objetivo más probable para estos anticuerpos. La respuesta celular parece predominar en las lesiones sifilíticas, con presencia de linfocitos T (CD4+ y CD8+) y macrófagos como los principales tipos celulares. Los macrófagos activados participan en la eliminación de *T. pallidum* de las lesiones sifilíticas tempranas. La evolución recurrente de la sífilis primaria y secundaria puede reflejar las modificaciones en el equilibrio entre la inmunidad celular en desarrollo y la supresión de los linfocitos T. La sífilis en individuos con inmunodepresión, como en aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, puede manifestarse con agresividad poco común en cuanto a las manifestaciones clínicas. ::: mecanismos de los linfocitos T, pág. 26

Los anticuerpos contra OMP se relacionan con resistencia a la reinfección

El desarrollo de inmunidad celular elimina las lesiones

La supresión variable de la actividad de los linfocitos T puede vincularse con las etapas de la enfermedad

Sífilis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Sífilis primaria

La lesión sifilítica primaria es una pápula que evoluciona a úlcera en el sitio de la infección. Esto ocurre por lo común en genitales externos o en el cuello uterino, pero puede encontrarse también en la región anal o bucal, dependiendo de la naturaleza del contacto sexual. Las lesiones se indurán y ulceran, pero permanecen indolo-

ras aunque ligeramente sensibles al tacto. Una úlcera completamente desarrollada con base firme y bordes elevados se denomina chancro (figura 37-4A). El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales, que son indoloros, no supurativos y de consistencia firme, por lo común aparece una semana después de las lesiones primarias y puede persistir por meses. El periodo de incubación en promedio desde el contacto hasta la aparición de la lesión primaria es de casi tres semanas (intervalo de 3 a 90 días). Cicatriza de manera espontánea después de cuatro a seis semanas.

La enfermedad inicia con una úlcera indolora, indurada
Cicatriza de manera espontánea después de unas cuantas semanas

Sífilis secundaria

La sífilis secundaria o diseminada se desarrolla 2 a 8 semanas después de la aparición de un chancro. La lesión primaria por lo común cicatriza, pero puede estar presente en forma simultánea. La forma más florida de sífilis se caracteriza por exantema maculopapular simétrico, mucocutáneo y adenomegalias generalizadas no dolorosas, fiebre, malestar general y otras manifestaciones de infección sistémica. Las lesiones se distribuyen en el tronco y extremidades, a menudo incluyendo también las palmas de las manos (figura 37-4B), plantas de los pies y cara y puede simular diversas erupciones cutáneas infecciosas y no infecciosas. Casi 33% de los pacientes desarrollan erosiones verrugosas indoloras conocidas como **condiloma plano**. Estas erosiones por lo común aparecen en sitios húmedos y calientes, como los genitales y el perineo. Todas las lesiones de sífilis secundaria tienen abundantes cantidades de espiroquetas y son muy infecciosas. Se resuelven de manera espontánea después de unos cuantos días a varias semanas, pero la infección misma se resuelve sólo en una tercera parte de los pacientes. En las dos terceras partes restantes la enfermedad entra en un estado de latencia.

Hay linfadenopatía y exantema maculopapular generalizados
Hay abundantes espiroquetas
Las lesiones se resuelven, pero la enfermedad continúa en una tercera parte de los pacientes

Sífilis latente

Por definición, la sífilis latente es una etapa en la cual no hay manifestaciones clínicas, pero la actividad de la infección se hace evidente por pruebas serológicas. En los primeros años, la latencia puede ser interrumpida por recaídas progresivamente menos intensas de sífilis secundaria. En la sífilis latente tardía (más de cuatro años), desaparecen las recaídas y el paciente se torna resistente a la reinfección. Es posible la transmisión a otras personas por lesiones que aparecen en las recaídas secundarias y por transfusión u otro tipo de contacto con productos de la sangre. Las madres pueden transmitir *T. pallidum* a sus fetos a lo largo de todo el periodo de latencia. Casi una tercera parte de los casos sin tratamiento no progresan más allá de esta etapa.

Las recaídas secundarias interrumpen la latencia
Continúa el riesgo de transmisión a través de la sangre

Sífilis terciaria

Casi una tercera parte de los pacientes con sífilis no tratada desarrollan sífilis terciaria. Las manifestaciones pueden aparecer desde los primeros cinco años después de la infección, pero por lo común ocurren después de 15 a 20 años. Las manifestaciones dependen de los sitios corporales afectados, de los cuales los más importantes incluyen el sistema nervioso central y el aparato cardiovascular.

FIGURA 37-5. Tabes dorsal. Es evidente la pérdida de axones y de mielina en las columnas posteriores de la médula espinal (tinción de Woelke). (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

La **neurosífilis** se debe al daño producido por una mezcla de cambios de meningovasculitis y cambios degenerativos del parénquima y por tanto de prácticamente cualquier parte del sistema nervioso. La entidad más común es la meningitis crónica que se caracteriza por fiebre, cefaleas, manifestaciones neurológicas focales y aumento en el número de células y concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La degeneración cortical del encéfalo produce cambios mentales que varían desde disminución de la memoria hasta alucinaciones o psicosis franca. En la médula espinal, la desmielinización de las columnas posteriores, de las raíces dorsales y de los ganglios de la raíz dorsal produce un síndrome conocido como **tabes dorsal** (**figura 37-5**), que se manifiesta por ataxia, marcha de base ancha, inestabilidad de la marcha y pérdida de la sensibilidad. Los datos de la enfermedad más avanzada del sistema nervioso central (SNC) incluyen una combinación de déficit neurológicos y trastornos conductuales denominados **paresia**, que se caracteriza por diversos cambios, entre los que se incluyen cambios de la personalidad, afecto, reflejos, estado sensorial, estado intelectual, lenguaje y en los ojos.

La meningitis crónica conduce a cambios degenerativos y psicosis
La desmielinización causa neuropatías periféricas
La paresia sifilítica tiene muchos signos

La **sífilis cardiovascular** se debe a la arteritis que afecta los vasos vasculares de la aorta y que causa necrosis de la media y pérdida de fibras elásticas. El resultado habitual es la dilatación de la aorta y del anillo valvular aórtico. Esto a su vez produce aneurismas de la aorta ascendente y del segmento transverso de la aorta con o sin insuficiencia de la válvula aórtica. El aneurisma en expansión puede producir necrosis por presión de las estructuras adyacentes o incluso perforación. Una reacción localizada, granulomatosa, a la infección por *T. pallidum* se denomina **goma** (figura 37-4C) y puede encontrarse en la piel, huesos, articulaciones u otros órganos. Las manifestaciones clínicas se relacionan con destrucción local y con otras lesiones con efecto de masa, como tumores.

La aortitis produce aneurismas
Las gomas son granulomas localizados, destructivos

Sífilis congénita

Los fetos son susceptibles a la sífilis sólo después del cuarto mes de gestación; el tratamiento adecuado de la madre infectada antes de dicho periodo evita el daño fetal. La infección sifilítica activa es

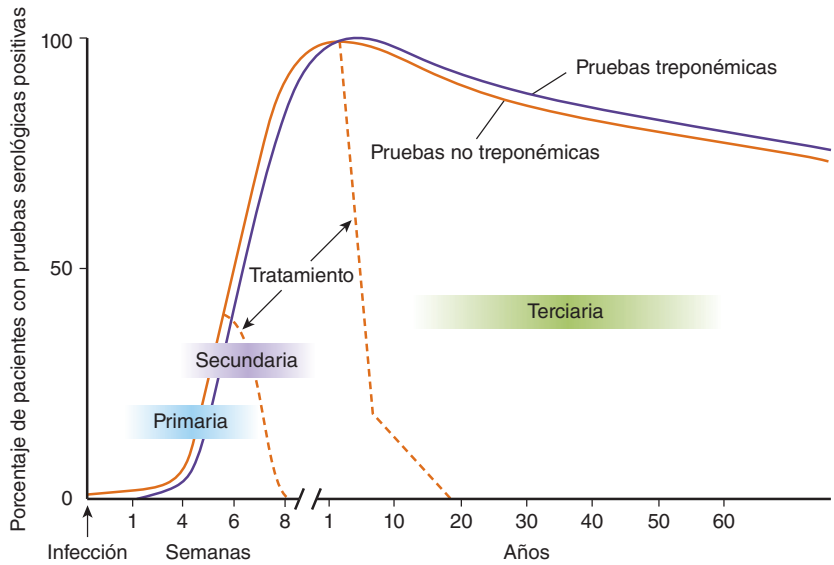


FIGURA 37-6. Serología de la sífilis. Evolución de las pruebas treponémicas y no treponémicas en sífilis tratada y no tratada. Los resultados de las pruebas no treponémicas (VDRL, RPR) se incrementan durante la sífilis primaria y alcanzan cifras máximas en la sífilis secundaria. Disminuyen con lentitud conforme avanza la edad. Con el tratamiento se revierten a concentraciones normales en unos cuantos meses. Las pruebas treponémicas (FTA-ABS, MHA-TP) siguen la misma evolución pero permanecen elevadas incluso después del tratamiento exitoso. FTA-ABS, anticuerpos treponémicos fluorescentes; MHA-TP, pruebas de microhemaglutinación para *T. pallidum*; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*.

devastadora en recién nacidos; por lo tanto, se realizan pruebas serológicas habituales en etapas tempranas del embarazo, las cuales deben repetirse en el último trimestre en mujeres con alto riesgo para adquirir sífilis. La infección materna no tratada puede ocasionar pérdida fetal o sífilis congénita, que es análoga a la sífilis secundaria en el adulto. Aunque podrían no existir manifestaciones físicas en lo absoluto, las más comunes son rinitis y exantema maculopapular. La afección ósea produce cambios característicos en la estructura del esqueleto (nariz en silla de montar, tibias en sable). La anemia, trombocitopenia e insuficiencia hepática son eventos terminales.

Son comunes la rinitis, exantema y cambios óseos

Las pruebas serológicas de detección y el tratamiento son medidas preventivas

DIAGNÓSTICO

Microscopia

T. pallidum puede observarse en la microscopia de campo oscuro en las lesiones primarias y secundarias, pero la realización de este procedimiento requiere experiencia y atención a los detalles. La lesión sospechosa debe limpiarse y causar abrasión para producir un exudado seroso desde la base de la úlcera. El material puede recuperarse en un tubo capilar o colocarse directamente en un portaobjetos, si el equipo para la revisión en campo oscuro se encuentra disponible. Se observa una morfología en sacacorchos y la motilidad característica, lo que permite establecer el diagnóstico (figura 37-2). Un resultado negativo en el estudio no descarta la sífilis; para que se observen con facilidad, el líquido debe contener miles de treponemas por mililitro. No se recomienda la microscopia de campo oscuro para lesiones bucales y anales por el riesgo de confusión con otras espiroquetas que se encuentran presentes en la flora normal. Se han desarrollado métodos con anticuerpos fluorescentes directos, pero están disponibles sólo en ciertos centros.

El análisis en campo oscuro requiere experiencia y obtener líquido proveniente de la profundidad de las lesiones

Puede ser negativo a causa de su pequeño número

Pruebas serológicas

La mayor parte de los casos de sífilis se diagnostican con estudios serológicos que detectan anticuerpos dirigidos a los lípidos o a antígenos treponémicos específicos. Las primeras se conocen como pruebas no treponémicas y las últimas como pruebas treponémicas. Su uso en la detección, diagnóstico y valoración terapéutica de la sífilis se han refinado a lo largo de varias décadas (**figura 37-6**).

Las pruebas pueden utilizar o no porciones de treponemas

Pruebas no treponémicas

Las pruebas no treponémicas miden anticuerpos contra la **cardiolipina**, un lípido complejo que recibe su nombre porque uno de sus componentes se extrajo originalmente del corazón de la res. Los anticuerpos contra cardiolipina se conocen como **reaginas** y las pruebas que los detectan dependen de la floculación inmunitaria de la cardiolipina en presencia de otros lípidos. Las pruebas no treponémicas más comunes son la reagina plasmática rápida (RPR) y el *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL). El resultado se vuelve positivo en etapas iniciales de la lesión primaria y, con la posible excepción de algunos pacientes con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), son invariablemente positivos durante la etapa secundaria. Disminuyen con lentitud en etapas avanzadas de la enfermedad. En la neurosífilis, los resultados de la prueba de VDRL en LCR pueden ser positivos cuando el resultado de VDRL en suero se vuelve negativo. Las pruebas no treponémicas son inespecíficas y pueden hacerse positivas en diversas enfermedades autoinmunitarias o bien en enfermedades que involucran destrucción sustancial de tejidos o del hígado, como en el lupus eritematoso, hepatitis viral, mononucleosis infecciosa y paludismo. Los resultados positivos falsos pueden ocurrir en ocasiones en el embarazo y en individuos con infección por VIH.

Los anticuerpos de reagina reaccionan con cardiolipina, un lípido complejo

Los anticuerpos alcanzan sus máximas concentraciones en la sífilis secundaria

Las reacciones inespecíficas se relacionan con enfermedad autoinmunitaria

La sensibilidad y bajo costo de las pruebas no treponémicas las hacen el estudio preferido para detección, pero los resultados positivos deben confirmarse con una prueba treponémica más específica descrita a continuación. Las pruebas también son útiles para la vigilancia del tratamiento porque altas concentraciones de títulos de anticuerpos tienen relación directa con la actividad de la enfermedad. Cuando la antibioticoterapia tiene éxito, las pruebas serológicas no treponémicas se vuelven negativas con lentitud.
Los títulos se utilizan para vigilar el tratamiento

Pruebas treponémicas

Las pruebas treponémicas detectan anticuerpos específicos contra *T. pallidum*, como en el procedimiento de inmunofluorescencia indirecta conocido como anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody*), que utilizan espiroquetas fijadas a las laminillas. Las siglas ABS se refieren al paso de absorción que elimina los anticuerpos inespecíficos contra espiroquetas que menudo se encuentran en el suero normal. Otro método, la prueba de microhemaglutinación para *T. pallidum* (MHA-TP), utiliza antígenos fijos a la superficie de eritrocitos, que se aglutinan en presencia de anticuerpos específicos. ::: hemaglutinación, pág. 61
T. pallidum se utiliza como antígeno

Las pruebas treponémicas son considerablemente más específicas que las pruebas no treponémicas basadas en cardiolipina. Su utilidad principal en el diagnóstico es confirmar un resultado positivo en las pruebas de VDRL y reagina plasmática rápida en pacientes estudiados por sospecha de sífilis o bien en programas de detección. Estas pruebas no son útiles para la detección o después del tratamiento porque una vez que son positivas, por lo común permanecen así de por vida con excepción en individuos con inmunodepresión. Así, las pruebas no treponémicas no pueden considerarse como método de cuantificación de la actividad de sífilis, pues constituyen una "huella indeleble del pecado". En la figura 37-6 se ilustra el comportamiento de las pruebas serológicas en diversas etapas de la sífilis.
Los resultados positivos de RPR o VDRL se confirman con pruebas treponémicas
Permanecen positivas de por vida

El uso de pruebas serológicas en el diagnóstico de sífilis congénita se complica por la presencia de anticuerpos IgG en lactantes, quienes la adquieren por vía transplacentaria a partir de la madre. Si se encuentran disponibles, las pruebas de IgM contra *Treponema* son útiles para establecer la presencia de infección aguda en lactantes.
Se utiliza IgM para el diagnóstico de sífilis congénita

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

T. pallidum es muy sensible a la penicilina, que es el tratamiento preferido en todas las etapas. En personas con sífilis primaria, secundaria o latente que son hipersensibles a la penicilina puede darse tratamiento con doxiciclina. No se ha establecido la eficacia de otros fármacos diferentes a la penicilina en casos de sífilis terciaria o congénita. Se recomienda que las personas hipersensibles a la penicilina y con neurosífilis o sífilis congénita sean sometidas a desensibilización en lugar de utilizar un antimicrobiano alternativo. Las prácticas de sexo seguro son tan eficaces para la prevención de la sífilis como para otras enfermedades de transmisión sexual. Para el desarrollo de vacunas aún se espera que se logre una mayor comprensión de la patogenia e inmunidad en el caso de esta enfermedad.
Se prefiere el tratamiento con penicilina
El sexo seguro interrumpe la transmisión

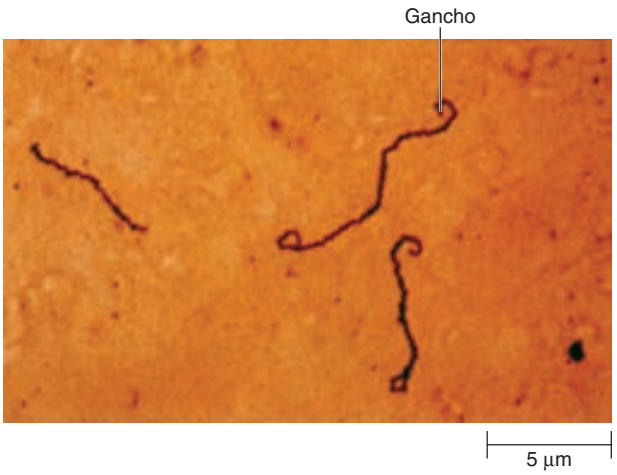


FIGURA 37-7. *Leptospira interrogans*. Observe el enrollamiento primario estrecho, las espirales laxas y el extremo en gancho de la espiroqueta. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

LEPTOSPIRA INTERROGANS

Bacteriología

L. interrogans pertenece al género *Leptospira*, que es patógena para humanos y animales. Existen otras especies de *Leptospira* de vida libre. Las bacterias de este género son espiroquetas delgadas que miden 5 a 15 µm de longitud con un filamento axil único, son espirales cerradas y poseen extremos en forma de gancho (**figura 37-7**). No se observan con los procedimientos de tinción habituales; la detección se logra mejor con microscopia de campo oscuro. Puede cultivarse en medios aerobios utilizando ciertos medios de cultivo semisólidos enriquecidos. La membrana externa contiene LPS y OMP con propiedades adhesivas o factor H de unión. ::: factor H de unión, pág. 303
En el examen en campo oscuro se observan espirales laxas

L. interrogans tiene múltiples serogrupos y más de 200 serotipos, muchos de los cuales se establecieron con base en características de la especie (p. ej., *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. pomona*) con base en características geográficas, diferencias en las especies de hospedadores y síndromes clínicos asociados. La distinción entre los serogrupos y serotipos es de importancia epidemiológica y epizoológica pero no tiene importancia clínica. *L. interrogans* puede sobrevivir días o semanas en algunas aguas presentes en el medio ambiente con pH por arriba de 7.0. Un pH ácido, como el que se observa en la orina, destruye con rapidez al microorganismo. Es muy sensible a la desecación y a una amplia gama de desinfectantes.
Múltiples serogrupos tienen asociaciones geográficas
Sobrevive en agua

Leptospirosis

CÁPSULA CLÍNICA

La leptospirosis es una enfermedad seudogripal sistémica relacionada con agua contaminada con orina de animales. Inicia con fiebre, náusea, vómito, cefalea, dolor abdominal y mialgias intensas. En casos graves una segunda fase se caracteriza por alteración de las funciones hepática y renal con ictericia, postración y colapso circulatorio. A menudo hay afección del SNC que se manifiesta con rigidez de cuello y cambios inflamatorios en el LCR.

EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis es una enfermedad con distribución mundial en diversos animales silvestres y domésticos, en particular roedores, ganado y perros. Por lo común se transmite a los humanos a través de agua contaminada con orina de animal. Rara vez ocurre la transmisión secundaria de persona a persona. Los individuos que están expuestos a animales (p. ej., granjeros, veterinarios, empleados de rastros) se encuentran en mayor riesgo, aunque la mayor parte de los casos clínicos se relacionan con exposición recreativa a aguas contaminadas (p. ej., sistemas de irrigación o agua de drenaje para granjas). En regiones tropicales la leptospirosis puede explicar hasta 10% de las hospitalizaciones, en particular después de lluvias o inundaciones.

Los animales son reservorios
El agua es la vía de transmisión

PATOGENIA E INMUNIDAD

El microorganismo penetra en los tejidos a través de heridas cutáneas pequeñas, conjuntiva o, más a menudo, a través de la ingestión y de la mucosa del tubo digestivo alto. La motilidad activa del extremo en forma de gancho proviene de flagelos periplásmicos que permiten que el microorganismo se fije a los tejidos. Unos cuantos OMP median la adherencia en una forma muy similar a la que se observa con las enterobacterias invasoras; además, las propiedades de fijación del factor H interfieren con la destrucción mediada por el complemento. El microorganismo se disemina ampliamente a través del torrente sanguíneo a todo el cuerpo, lo que incluye el LCR. En animales hay colonización de los túbulos renales proximales a partir de los cuales se diseminan hacia la orina, lo que facilita la transmisión a nuevos hospedadores. El riñón también es un sitio afectado en la enfermedad en humanos, ocasionando infección tubular y nefritis intersticial.

Penetra a través de lesiones pequeñas de la mucosa
Es común la diseminación a la sangre y al SNC

La eliminación de la bacteriemia se relaciona con la aparición de anticuerpos circulantes, pero poco se sabe con respecto a si participan mecanismos inmunitarios. Los anticuerpos también se incrementan durante la segunda fase de la enfermedad, lo que sugiere un componente inmunitario en su patogenia. Esto se apoya en la ausencia de respuesta a los antimicrobianos cuando se administran en esta etapa y la incapacidad típica para recuperar el microorganismo en el LCR en el caso de meningitis por *Leptospira*.

Los anticuerpos pueden ser parte de la enfermedad

Leptospirosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La mayor parte de las infecciones son subclínicas y se detectan sólo con pruebas serológicas. Después de un periodo de incubación de 7 a 13 días, las personas desarrollan síndrome seudogripal con fiebre, escalofríos, cefalea, congestión conjuntival y mialgias. La enfermedad se asocia con bacteriemia. *Leptospira* también se encuentra en LCR en esta etapa, pero sin evidencia clínica o citológica de meningitis. La fiebre a menudo cede después de una semana, de manera simultánea con la desaparición del microorganismo de la sangre, pero puede recurrir con diversas manifestaciones clínicas, lo que depende en parte del serogrupo involucrado. La segunda fase de la enfermedad por lo común dura tres o más semanas y puede manifestarse como meningitis aséptica en forma muy similar a la meningitis viral (cap. 65) o con enfermedad más generalizada con dolor muscular, cefalea, exantema, lesiones eritematosas pretibiales, evidencia bioquímica de afección hepática y renal o con todas éstas. En su forma más grave (enfermedad de Weil), hay vasculitis extensa, ictericia, daño renal y en ocasiones exantema hemorrágico. La tasa de mortalidad en tales casos puede ser hasta de 10%.

La enfermedad inicia con un cuadro seudogripal
La meningitis y mialgias duran semanas
El exantema hemorrágico se relaciona con resultados letales

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de leptospirosis es principalmente serológico. Aunque en teoría pueden detectarse las espiroquetas, no se recomienda el examen de líquidos corporales en microscopia de campo oscuro. Los resultados son muy bajos y la posibilidad de confusión con fibrina y detritos es significativa. De la misma forma, pueden aislarse *Leptospira* de sangre, LCR u orina, pero rara vez se intenta el cultivo porque el microorganismo tarda semanas en crecer en medios especiales, con los que cuentan pocos laboratorios. Las pruebas serológicas estándar (aglutinación microscópica) también se ven limitadas a laboratorios de referencia. Una prueba simple de aglutinación en laminilla es menos específica pero puede sugerir infección en presencia del cuadro clínico compatible.

Las pruebas serológicas se limitan a laboratorios de referencia

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La penicilina es el tratamiento primario para todas las formas de leptospirosis. La doxiciclina y ceftriaxona son fármacos alternativos. Se recomienda la doxiciclina como quimioprofilaxis para individuos que participan en actividades de alto riesgo, como nado en ríos en la jungla o actividades de kayak en países en vías de desarrollo. Otras medidas incluyen control de roedores, drenaje de aguas contaminadas y atención a aquellos sujetos con exposición ocupacional con el fin de evitar la ingestión o contaminación con *L. interrogans*. Las vacunas se utilizan en el ganado y en mascotas

domésticas para prevenir la enfermedad, lo que ha reducido su aparición en seres humanos.
La penicilina es el tratamiento primario
Son importantes el control de agua y de roedores

BORRELIA

Más de 15 especies de *Borrelia* se han asociado con enfermedad en seres humanos, y otras especies causan enfermedades similares en animales. *B. burgdorferi* es la causa de la enfermedad de Lyme. Otros miembros del género causan fiebre recurrente, enfermedad que se caracteriza por fiebres intermitentes y pocas manifestaciones adicionales. La fiebre recurrente difiere en cuanto al vector específico y distribución geográfica. El piojo del cuerpo humano es vector para *B. recurrentis* pero el resto de las fiebres recurrentes está relacionada con varias garrapatas y bacterias del género *Borrelia*; éstas se revisan en conjunto con *B. hermsii*, la causa más común de fiebre recurrente en EUA.
La fiebre recurrente y la enfermedad de Lyme son causadas por diferentes especies

Las bacterias del género *Borrelia* son espiroquetas delgadas, largas (10 a 30 μm) y contienen múltiples flagelos axiles (7 a 20). A diferencia de *Treponema* y *Leptospira*, tienen una disposición especial laxa, con ondas irregulares. La estructura organizacional básica de la célula y de su motilidad es similar a la de otras espiroquetas gramnegativas, pero a diferencia de las otras, las bacterias del género *Borrelia* se observan fácilmente con métodos de tinción habituales como las tinciones de Giemsa o Wright. Las bacterias del género *Borrelia* son microhidrofílicas y han crecido con éxito en medios enriquecidos (*N*-acetilglucosamina, ácidos grasos), ya sea líquidos o semisólidos. Los microorganismos por lo general carecen de genes para la síntesis de muchos nutrientes esenciales (aminoácidos, ácidos grasos, ácidos nucleicos) y por tanto deben obtenerlos de fuentes externas. Una característica distintiva de las bacterias del género *Borrelia* es la partición del genoma entre los cromosomas y los múltiples plásmidos circulares y lineales. En algunas especies una gran proporción del genoma se encuentra en plásmidos (más de 40%), lo que incluye genes importantes para la enfermedad en animales y en humanos.
En las tinciones comunes se observan espirales laxas e irregulares
Los nutrientes son captados de fuentes externas
Muchos genes se encuentran en plásmidos
Fiebre recurrente por *Borrelia* (*B. recurrentis*, *B. hermsii*)

Borrelia hermsii y *Borrelia recurrentis*

Bacteriología

La membrana externa de todas las bacterias del género *Borrelia* contiene abundantes OMP y lipoproteínas. En algunas especies, se ha observado que estas proteínas de superficie presentan variación antigénica abundante que puede explicarse por una simple mutación. Los experimentos con *B. hermsii* han demostrado hasta 40 variantes antigénicas distintas de la misma proteína que se origina de una sola célula. Los mecanismos genéticos para esta variación antigénica implican la recombinación entre genes ubicados en diferentes plásmidos lineales. Están presentes múltiples copias de los genes de estas proteínas. Algunos genes expresan la proteína, en tanto que otros permanecen inactivos por la falta de secuencias promotoras cruciales. Cuando secuencias estructurales de un gen inactivo se transfieren por recombinación a un gen de expresión en otro plásmido, se altera la proteína expresada, haciéndose diferente desde el punto de vista antigénico. Este mecanismo de recombinación es similar al descrito para la variación antigénica de las pilosidades del gonococo. ::: variación antigénica, pág. 304
Las proteínas de superficie sufren variación antigénica
La recombinación entre plásmidos lineales ocasiona alteración de las proteínas

Fiebre recurrente

CÁPSULA CLÍNICA

La fiebre recurrente es una enfermedad que se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgias y debilidad, pero sin signos que apunten a un aparato o sistema. Dura casi una semana y se presenta de nuevo unos cuantos días más tarde. Las recaídas pueden continuar hasta por cuatro ciclos. Durante cada recaída hay espiroquetas en el torrente sanguíneo. Las bacterias del género *Borrelia* causales son transmitidas a los humanos por garrapatas o piojos.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre recurrente se manifiesta en dos formas relacionadas con el modo de transmisión y la especie de *Borrelia* involucrada. Aquella transmitida por piojos por lo común aparece en brotes epidémicos, por circunstancias relacionadas con el piojo del cuerpo, en tanto que la forma transmitida por garrapata no se comporta de esta manera. Por esta razón, las dos formas en ocasiones se denominan fiebre recurrente epidémica (transmitida por piojos) y endémica (transmitida por garrapata). En este caso se identifica simplemente por el insecto involucrado.
El piojo o la garrapata trasmiten la infección por espiroqueta

La ocurrencia y distribución de la fiebre recurrente transmitida por garrapata depende de la biología de múltiples especies de un solo género de garrapata (*Ornithodoros*) y su relación con el reservorio primario de *Borrelia* en roedores y en otros animales pequeños (conejos, pájaros, lagartijas). *B. hermsii* es una de las al menos 15 bacterias del género *Borrelia* relacionadas con este ciclo. Las garrapatas pueden permanecer infecciosas por varios años incluso sin alimentarse; el paso transovárico a su progenie extiende la cadena infecciosa aún más. Los humanos se infectan cuando entran accidentalmente en el ciclo y son picados por una garrapata infectada. La picadura es indolora y el periodo de alimentación es breve (menos de 20 min). Las garrapatas por lo común se alimentan por las noches, por lo que la fiebre recurrente más a menudo se asocia con incursiones nocturnas recreativas en áreas boscosas. Un gran brote epidémico en EUA afectó a empleados del parque nacional y

turistas que durmieron en habitaciones infestadas por garrapatas y roedores en la región del norte del Gran Cañón.
Las garrapatas que actúan como reservorios se alimentan de roedores y animales pequeños
La picadura nocturna e indolora transmite la bacteria

Las condiciones epidemiológicas vinculadas con la fiebre recurrente relacionada con piojos son mucho más exactas. El piojo del ser humano no tiene otro hospedador, los piojos infectados no viven más de dos meses y no hay transmisión transovárica a su progenie. *B. recurrentis* es la única especie involucrada. Los piojos se infectan a partir de sangre de ser humano y las espiroquetas se multiplican en su hemolinfa y no está relacionada con partes de la alimentación o con el excremento. Esto significa que pueden infectar otro humano sólo si el piojo es aplastado por rascado y las bacterias del género *Borrelia* alcanzan una herida superficial o una mucosa. El piojo infectado debe pasar de una persona a otra para que persista la enfermedad. Estas condiciones se satisfacen cuando se combina hacinamiento con higiene general muy baja. Los conflictos armados, otros tipos de alteración social y la pobreza extrema son los principales factores asociados. A la fecha, esta variedad de fiebre recurrente parece limitarse a las regiones oriental y central de África y a los Andes peruanos.
Los piojos del cuerpo se infectan a partir de la sangre de seres humanos
El piojo se transfiere de persona a persona

PATOGÉNESIS

Las manifestaciones de la enfermedad se desarrollan cuando miles de espiroquetas circulan por mililitro de sangre. La enfermedad febril tiene características similares a la producción de endotoxinas, pero se desconoce el mecanismo exacto. Entre los episodios el microorganismo desaparece de la sangre y es secuestrado en órganos internos sólo para reaparecer durante las recaídas. Los OMP presentan diferencias antigénicas con cada recaída. Los ciclos de recaída se correlacionan con la producción de anticuerpos contra una nueva proteína, seguida por la eliminación de la bacteria, a lo que le sigue un nuevo episodio por el surgimiento de un nuevo tipo antigénico.
Aparecen espiroquetas en sangre
Ocurre alteración de OMP con las recaídas

INMUNIDAD

La inmunidad contra la fiebre recurrente es en gran medida humoral y parece involucrar la lisis del microorganismo en presencia de complemento. La enfermedad se controla cuando variantes del repertorio antigénico ya no son capaces de escapar a la respuesta inmunitaria.
Los anticuerpos finalmente controlan la enfermedad

Fiebre recurrente: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Después de un periodo de incubación de siete días se desarrolla espiroquetemia con fiebre elevada, escalofríos, cefalea intensa, mialgias y debilidad. El periodo febril dura casi una semana y termina en forma súbita con el desarrollo de una respuesta inmunitaria adecuada. La enfermedad presenta recaídas 2 a 4 días más tarde, por lo común con menos intensidad, pero continúa la misma evolución general. La fiebre recurrente transmitida por garrapata suele limitarse a una o dos recaídas, pero en el caso de la enfermedad transmitida por el piojo pueden ocurrir 3 o 4 cuadros.
Fiebre, cefalea y mialgias que duran 2 a 4 días

La fiebre recurrente transmitida por el piojo es más intensa que la transmitida por la garrapata, tal vez por las condiciones sociales predisponentes. Es raro que aparezcan casos letales en el caso de la enfermedad transmitida por la garrapata, pero ocurre hasta en 40% de los casos de fiebre transmitida por piojo. Los resultados letales se deben a miocarditis, hemorragia cerebral e insuficiencia hepática.
La enfermedad transmitida por piojo es más grave

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fiebre recurrente se establece con facilidad durante el periodo febril por frotis de sangre teñidos con técnicas de Giemsa o de Wright. Es característica la aparición de espiroquetas entre los eritrocitos. Los cultivos y las técnicas de inoculación en animales también se utilizan para la recuperación del microorganismo infeccioso. Son de poca utilidad las pruebas serodiagnósticas.
Los frotis de sangre muestran la presencia de *Borrelia*

TRATAMIENTO

Los pacientes con fiebre recurrente responden bien al tratamiento con doxiciclina, con eritromicina y ceftriaxona como alternativas. Si la cifra de espiroquetas es muy alta al momento de iniciar el tratamiento, puede sobrevenir una reacción febril sistémica similar a la septicemia por bacterias gramnegativas (reacción de Jarisch-Herxheimer). Esto parece ser consecuencia de la lisis rápida del microorganismo con la liberación de LPS de membrana externa. Es más común en la fiebre recurrente transmitida por piojo que en la transmitida por garrapata.
La doxiciclina es el tratamiento primario

PREVENCIÓN

La prevención de la fiebre recurrente transmitida por garrapata incluye la atención a la eliminación de las garrapatas, tratamiento con insecticidas y control de roedores alrededor de habitaciones como cabañas en las montañas, factores de los cuales se ha demostrado que tienen relación con la infección. El control de la fiebre recurrente transmitida por piojo implica la eliminación de los piojos, en particular rociar la ropa con insecticidas apropiados. Por último, la mejoría de la higiene interrumpe la transmisión y evita cuadros recurrentes.
Es importante la atención a las garrapatas y las medidas de higiene general

Borrelia burgdorferi

Bacteriología

B. burgdorferi consiste en al menos diez subespecies (*B. burgdorferi* en el sentido estricto, *B. afzelii, B. garini* y otras) que difieren en cuanto a distribución geográfica y en algunas manifestaciones clí-

nicas. En conjunto se denominan en este texto *B. burgdorferi*. Al igual que con otras especies de *Borrelia*, hay múltiples clases de OMP, muchas de las cuales sufren variación antigénica. Estudios recientes se han dirigido a las denominadas proteínas de superficie externa (Osps), que se han relacionado con aspectos de la patogenia e inmunidad. En respuesta a señales ambientales (temperatura, pH), dos de estas proteínas, OspA y OspC, presentan expresión diferencial, dependiendo de la etapa de la infección en la garrapata o en el mamífero. Otras Osps se unen a fibronectina y al factor H del suero.

Crece en atmósferas microaerofílicas
Las Osps difieren en las etapas de infección

Enfermedad de Lyme

CÁPSULA CLÍNICA

La enfermedad de Lyme aguda se caracteriza por fiebre, exantema migratorio "en diana", mialgias y artralgias, a menudo con datos de irritación meníngea. La forma crónica evoluciona a lo largo de varios años y pueden desarrollarse meningoencefalitis, miocarditis y artritis recurrente incapacitante. *B. burgdorferi* se transmite a los humanos por medio de garrapatas del género *Ixodes*.

EPIDEMIOLOGÍA

B. burgdorferi participa en un ciclo complejo que involucra garrapatas, ratones y ciervos (**figura 37-8**). La enfermedad de Lyme ocurre cuando la garrapata se alimenta de seres humanos que entran a su hábitat boscoso. La enfermedad es endémica en varias regiones de EUA, Canadá y zonas templadas de Europa y Asia. Casi 90% de los 10 000 a 15 000 casos reportados cada año en EUA ocurren en regiones a lo largo del noreste y región del Atlántico medio, lo que incluye la población de Old Lyme, Connecticut, donde se identificó por primera vez la enfermedad. La mayor parte de los casos probablemente no sean reportados, en particular fuera de regiones endémicas primarias.

Las espiroquetas se transmiten en un ciclo garrapata-ratón-ciervo
Las garrapatas deben alimentarse de seres humanos en regiones boscosas

El reservorio primario de *B. burgdorferi* son roedores, en particular ratones de patas blancas. La infección se transmite por garrapatas del género *Ixodes* (**figura 37-9**), quienes completan su ciclo vital afectando roedores para las etapas iniciales y ciervos para la maduración adulta. En la primavera, las garrapatas hembras fértiles que engordan por el consumo de sangre, caen de sus hospedadores hacia la tierra y depositan sus huevecillos. Durante el verano, las larvas de garrapata buscan dónde obtener sangre para alimentarse a partir de ratones y las bacterias de *B. burgdorferi* ingeridas por las larvas se mantienen a lo largo de las etapas subsiguientes de desarrollo de la garrapata. Al siguiente periodo de primavera o verano, las ninfas pequeñas (1 a 2 mm) se alimentan de nuevo de hospedadores vertebrados para obtener la sangre necesaria para la maduración hacia la edad adulta. Las ninfas saciadas, llenas de sangre, caen del hospedador y maduran a la forma adulta al parasitar los ciervos disponibles; completar la totalidad del ciclo tarda hasta dos años. Vertebrados diferentes al ciervo pueden ser infectados por las formas adultas o de ninfa de la garrapata, pero la enfermedad de Lyme del ser humano se adquiere principalmente de las ninfas, porque se encuentran activas en la época del año cuando es más probable que los humanos invadan su ecosistema. La dosis infectante es muy baja (menos de 20 microorganismos), lo que hace que una sola picadura de garrapata conlleve el riesgo de padecer la enfermedad. El ciervo es esencial para la reproducción y supervivencia de la garrapata y, por tanto, la enfermedad no ocurre en áreas en las cuales no abundan los ciervos.

Las garrapatas se alimentan de ratones y más tarde de ciervos
Las etapas de ninfa y adulta pueden infectar a seres humanos
Sin ciervo no hay enfermedad

PATOGÉNESIS

La enfermedad de Lyme es una enfermedad descubierta en fechas recientes, con una biología compleja y, por tanto, no es de sorprender que los mecanismos patógenos en seres humanos aún deban establecerse con claridad. Estudios en garrapatas han mostrado cambios en la constitución antigénica de *B. burgdorferi* conforme migra del intestino medio y las glándulas salivales y de nuevo cuando alcanza el tejido de los mamíferos. OspA es la proteína de superficie externa mayor que se expresa cuando *B. burgdorferi* reside en garrapatas, donde media la unión a las células del intestino medio. La expresión de OspA disminuye durante la alimentación de la garrapata y cuando está llena de sangre, cuando se incrementa OspC, de forma que para el momento de la transmisión al animal hospedador, predomina OspC. Aunque se ha demostrado que OspC estimula la producción de anticuerpos protectores en animales, se desconoce su participación en la enfermedad.

OspA predomina en las garrapatas
La modificación a OspC se completa en la transmisión a vertebrados

Después de la infección, las proteínas de superficie de *B. burgdorferi* que median la adhesión a la fibronectina o a los elementos de la matriz extracelular pueden ser importantes en etapas iniciales de la enfermedad. Por analogía con otras proteínas bacterianas que se unen al factor H del suero, Osps similares de *B. burgdorferi* probablemente faciliten la persistencia por la interferencia con el depósito eficaz de complemento. No se sabe que las espiroquetas produzcan enzimas digestivas, pero la diseminación hística puede facilitarse por la utilización de proteasas del hospedador. Conforme se disemina el microorganismo, se estimula la inflamación por peptidoglucanos de la pared celular y tal vez por elementos de la membrana externa, aunque *B. burgdorferi* carece de LPS clásicos. Cuando se depositan en tejidos articulares, estos elementos pueden contribuir a la artritis de la enfermedad de Lyme.

Las proteínas de superficie se unen a la fibronectina y factor H
Los peptidoglucanos estimulan una respuesta inflamatoria

Investigaciones clínicas en pacientes con enfermedad de Lyme han observado modulación de las respuestas inmunitarias, lo que incluye la inhibición de las funciones de los linfocitos citolíticos naturales y de mononucleares, la proliferación de linfocitos y producción de citocinas. La capacidad de *B. burgdorferi* para producir regulación descendente de la respuesta inmunitaria nociva puede

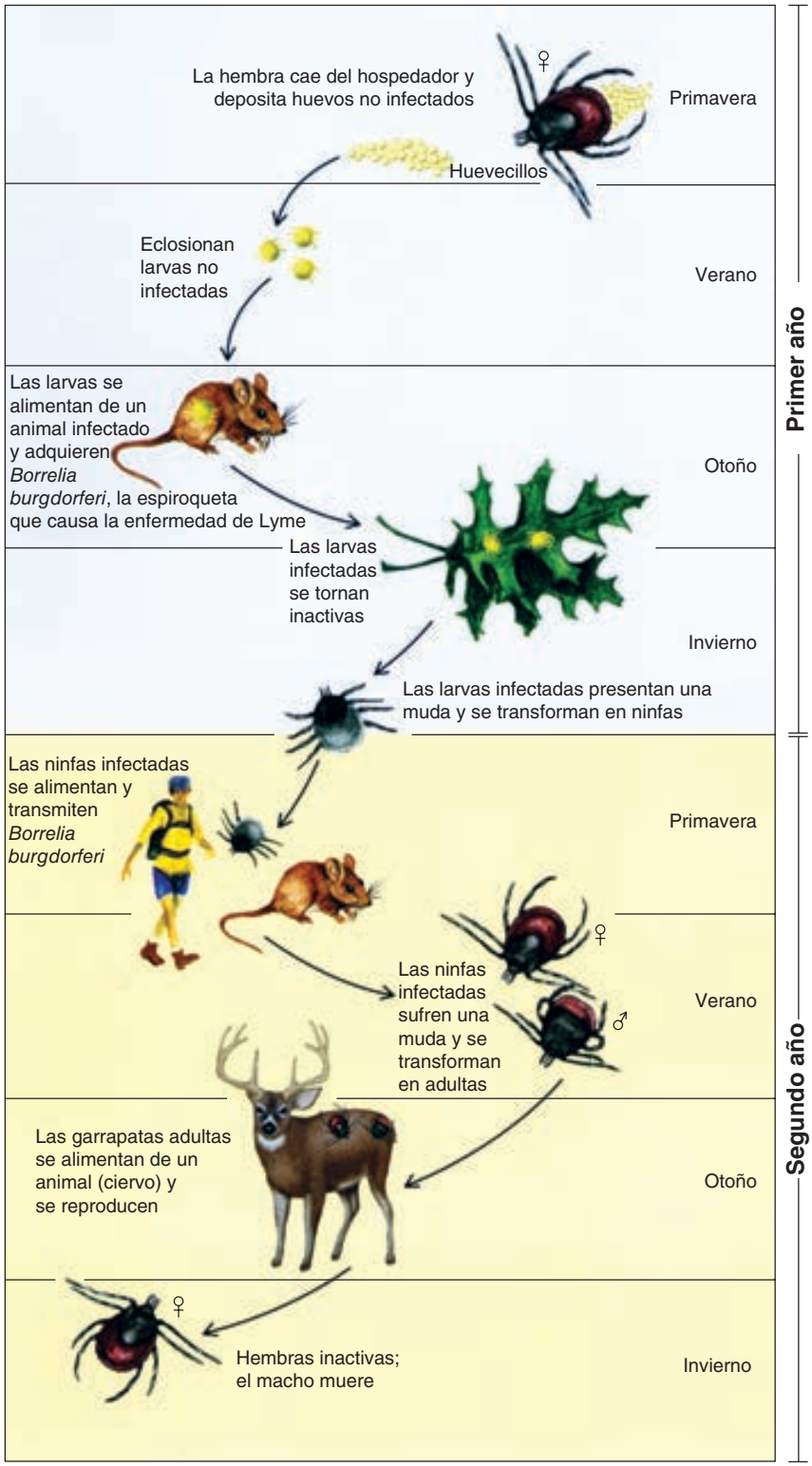

La hembra cae del hospedador y deposita huevos no infectados
♀
Primavera
Huevecillos
Eclosionan larvas no infectadas
Verano
Las larvas se alimentan de un animal infectado y adquieren *Borrelia burgdorferi*, la espiroqueta que causa la enfermedad de Lyme
Otoño
Las larvas infectadas se tornan inactivas
Invierno
Las larvas infectadas presentan una muda y se transforman en ninfas
Primer año
Las ninfas infectadas se alimentan y transmiten *Borrelia burgdorferi*
Primavera
♀
♂
Las ninfas infectadas sufren una muda y se transforman en adultas
Verano
Las garrapatas adultas se alimentan de un animal (ciervo) y se reproducen
Otoño
♀
Hembras inactivas; el macho muere
Invierno
Segundo año

FIGURA 37-8. Ciclo vital en la enfermedad de Lyme. El ciclo vital abarca dos años de duración cuando la garrapata se alimenta con sangre en tres ocasiones. Los machos mueren pronto después de la reproducción; las hembras mueren después de depositar sus huevecillos para dar origen a la siguiente primavera. Las variaciones dependen del clima y de la disponibilidad de alimentos para el hospedador natural. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008, Figura 22-16.)

FIGURA 37-9. Garrapata del ciervo (*Ixodes scapularis*), formas adulta y ninfa. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

servir como una estrategia de supervivencia o desempeñar una función en la enfermedad crónica. En esta última, en particular en la artritis de Lyme, hay aspectos autoinmunitarios. El suero de individuos con artritis de Lyme, pero no con otras formas de artritis, reacciona con múltiples elementos del organismo.

La regulación descendente de la función inmunitaria contribuye a la cronicidad

Los anticuerpos pueden tener una acción autoinmunitaria

INMUNIDAD

La respuesta inmunitaria a la infección por *B. burgdorferi* se desarrolla con lentitud, con la producción de anticuerpos IgM seguida de IgG a lo largo de semanas a meses. Aunque se ha demostrado destrucción mediada por el sistema inmunitario a través de la vía clásica del complemento, se desconoce la molécula a la que va dirigida esta respuesta. Los neutrófilos y macrófagos del hospedador pueden fagocitar espiroquetas opsonizadas e inducir una respuesta oxidativa metabólica que conduce a la muerte de la espiroqueta. OspC desencadena inmunidad protectora en roedores, pero esta protección es de corta duración e ineficaz contra la exposición con aislados heterólogos de *B. burgdorferi*. Los antígenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria protectora aún no se han identificado. ::: vía del complemento, págs. 22-23

Es poco claro el sitio al que van dirigidos los anticuerpos protectores

Enfermedad de Lyme: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La borreliosis de Lyme es una enfermedad muy variable que afecta varios sistemas corporales. Ocurre en patrones nocturnos que aparecen y desaparecen en diferentes momentos. Las lesiones cutáneas que se diseminan a partir del sitio de la picadura de la garrapata son la característica más distintiva. La artritis recurrente es el dato más persistente y es uno de los que tiene mayor probabilidad de volverse crónico. La enfermedad de Lyme rara vez es letal, pero si no se trata, a menudo causa enfermedades crónicas.

La diseminación de la lesión a partir del sitio de la picadura es el dato más característico

La lesión primaria inicia en ocasiones en el primer mes después de la picadura, la cual a menudo es pasada por alto. Aparece una mácula o pápula en el sitio de la picadura y se expande en forma de lesión anular con bordes eritematosos, elevados y una zona clara central lo que forma un patrón "en diana". Conforme se expande la lesión anular, la lesión se conoce como **eritema migratorio** (**figura 37-10**). Junto con las lesiones cutáneas a menudo se encuentran fiebre, fatiga, mialgias, cefalea, artralgias y rigidez leve del cuello. Casi 50% de los pacientes no tratados desarrolla lesiones cutáneas secundarias muy similares a las lesiones primarias, pero no aparecen en el sitio de la picadura. En pacientes sin tratamiento las lesiones por lo común desaparecen en un lapso de semanas, pero los síntomas generales pueden persistir por meses.

El eritema migratorio y la enfermedad febril marcan la enfermedad aguda

Días, semanas o incluso meses después de la aparición de la lesión primaria, puede desarrollarse una etapa secundaria en la cual hay afección del aparato cardiovascular o sistema nervioso. Las anomalías neurológicas incluyen meningitis fluctuante, parálisis de los pares craneales y neuropatía periférica. La cardiopatía por lo común se limita a anomalías en el sistema de conducción (bloqueo auriculoventricular), pero en algunos casos la miocarditis aguda puede ocasionar cardiomegalia. Las anomalías cardiológicas y neurológicas fluctúan en intensidad, pero por lo común ceden por completo en semanas.

FIGURA 37-10. Eritema migratorio. Se muestra la lesión cutánea típica de la enfermedad de Lyme, que evoluciona en anillos concéntricos alrededor del sitio donde ocurrió la picadura. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008).

Las parálisis nerviosas y trastornos cardiacos aparecen en etapas tardías

Semanas o meses después del inicio de la infección, la artritis marca el estado continuo de la enfermedad. Se desarrolla en casi dos terceras partes de los pacientes sin tratamiento. Por lo común sigue una evolución fluctuante o intermitente, afectando por lo general articulaciones grandes, en particular las rodillas. La artritis puede ser crónica con erosión de hueso y cartílago, aunque rara vez se demuestra la presencia de espiroquetas en las lesiones. Disfunciones neurológicas crónicas menos comunes incluyen encefalitis leve que afecta la memoria, estado de ánimo o sueño así como neuropatías periféricas.

La artritis fluctuante puede volverse crónica

DIAGNÓSTICO

A la fecha, el diagnóstico de enfermedad de Lyme en etapas iniciales se basa en el antecedente de exposición y en la presencia de manifestaciones clínicas típicas. *B. burgdorferi* puede cultivarse en lesiones cutáneas de eritema migratorio, sangre, líquido articular y líquido cefalorraquídeo, pero pocos laboratorios cuentan con lo necesario o incluso tienen en reserva los medios de cultivo especiales necesarios. Las espiroquetas rara vez se detectan en algún tipo de examen microscópico directo. Se han desarrollado procedimientos de reacción en cadena de polimerasa (PCR) capaces de detectar secuencias de DNA específicas de *B. burgdorferi* en líquidos corporales (articulaciones, LCR), pero no son lo suficientemente específicos para utilizarse como único método para el diagnóstico. ::: PCR, pág. 70

El cultivo no es de utilidad práctica

Con la falta de disponibilidad general de medios de cultivo, el diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad por lo común depende de la demostración de anticuerpos circulantes contra *B. burgdorferi*. Pese a los progresos considerables, estas pruebas carecen de sensibilidad y especificidad para ser consideradas como medidas de apoyo para el diagnóstico clínico. La recomendación actual es realizar en primer lugar una prueba de detección sensible (inmunoanálisis enzimático) seguida de estudios de inmunotransferencia que detectan antígenos específicos del microorganismo. Por desgracia, hay muchos procedimientos en uso que no están particularmente bien estandarizados. Incluso con el método de dos etapas, los pacientes en etapas iniciales de la enfermedad de Lyme pueden ser seronegativos y algunas reacciones cruzadas de antígenos pueden causar resultados positivos falsos. Para personas que carecen de antecedentes clínicos o epidemiológicos típicos, debe tenerse gran cuidado antes de hacer el diagnóstico de enfermedad de Lyme con base en resultados serológicos o incluso de PCR positivos.

Las pruebas serológicas no son definitivas

TRATAMIENTO

La doxiciclina y amoxicilina son los antimicrobianos de primera línea para el tratamiento de la etapa temprana de la enfermedad de Lyme y la artritis. Para personas que no pueden tolerar estos fármacos, la cefuroxima es un tratamiento oral alternativo mucho más costoso. El tratamiento intravenoso con ceftriaxona o penicilina G se recomienda para pacientes con afección neurológica o datos cardiovasculares como bloqueo cardiaco auriculoventricular. La respuesta al tratamiento suele ser lenta, requiriéndose de la continuación de tratamiento antimicrobiano por 30 a 60 días. La denominada "enfermedad de Lyme crónica" más probablemente constituye un estado autoinmunitario y por tanto los fármacos antimicrobianos no son el tratamiento apropiado.

Se recomienda el tratamiento con doxiciclina y con betalactámicos

PREVENCIÓN

Las medidas preventivas más útiles en regiones endémicas son el uso de ropas que reduzcan la probabilidad de que una ninfa infectada alcance las piernas o brazos, búsqueda cuidadosa de ninfas después de una exposición potencial y la eliminación de las garrapatas sosteniéndolas de la cabeza con pinzas. La duración de la fijación de la garrapata a los seres humanos también es un factor para la transmisión; el riesgo es mayor cuando la garrapata se alimenta por al menos 48 a 72 h. Algunos repelentes de insectos pueden proporcionar protección adicional. El riesgo de enfermedad de Lyme después de una picadura de garrapata es demasiado bajo para justificar la administración de antibióticos profilácticos.

Medidas importantes incluyen la eliminación de la garrapata y la prevención de las picaduras

Se desarrolló una vacuna para la enfermedad de Lyme, pero ya no está disponible. El fabricante interrumpió la producción en el año 2002, alegando demanda insuficiente. La vacuna era singular, pues estaba compuesta por OspA recombinante y, por tanto, se diseñó para actuar en la garrapata que se alimenta, no en el ser humano.

Ya no se cuenta con vacuna disponible

ESTUDIO DE CASO

EXANTEMA Y PARÁLISIS FACIAL

Un varón previamente sano regresó hace poco de un viaje de verano a Rhode Island. Una semana después de regresar a su casa desarrolló fiebre y mialgias que se resolvieron dos semanas más tarde con exantema en el antebrazo derecho, cadera derecha y rodilla izquierda. En cada sitio el exantema se encontraba localizado al inicio, pero días más tarde se desplazó, formando anillos eritematosos grandes. Dos semanas después de iniciado el exantema, percibió parestesias en el lado izquierdo de la cara seguidas de asimetría facial, incapacidad para mover los músculos faciales por debajo del ojo izquierdo.

En la exploración física se encontró al paciente afebril y con signos vitales normales. La exploración de la piel demostró la presencia de tres lesiones cutáneas mencionadas antes, que según la opinión del paciente, habían disminuido significativamente. La exploración neurológica demostró debilidad del nervio facial izquierdo. El resto de la exploración era normal.

Los estudios de laboratorio incluyeron biometría hemática completa. Se realizó punción lumbar, en la cual se encontraron 78 células nucleadas/mm^3 con 88% de linfocitos y 12% de monocitos. La concentración de glucosa en LCR fue de 60 mg/100 ml y las concentraciones de proteínas de 55 mg/100 ml.

PREGUNTAS

■ Para considerar el diagnóstico de enfermedad de Lyme, ¿qué antecedentes adicionales serían de utilidad en este paciente?

A. Consumo de alimentos
B. Nadar en lagos o ríos
C. Contacto sexual
D. Escalar colinas locales
E. Contacto con un amigo enfermo

■ ¿Qué examen de laboratorio confirma el diagnóstico con mayor probabilidad?

A. Inmunoanálisis de *Borrelia burgdorferi*
B. Inmunotransferencia de *Borrelia burgdorferi*
C. Inmunoanálisis más inmunotransferencia de *Borrelia burgdorferi*
D. Examen de muestra obtenida de la piel, realizada en campo oscuro
E. PCR de líquido cefalorraquídeo

■ ¿Qué estructura molecular de *B. burgdorferi* facilita su ciclo vital en las garrapatas?

A. OspA
B. OspB
C. OspC
D. LPS
E. Peptidoglucano

RESPUESTAS

1(D), **2**(C), **3**(A)

APÉNDICE 37-1 Treponemas no venéreos

ENFERMEDAD	CAUSA	PRINCIPAL UBICACIÓN GEOGRÁFICA	LESIÓN PRIMARIA	LESIONES SECUNDARIAS	LESIONES TERCIARIAS
Bejel	*T. pallidum*, subespecie *endemicum*[a]	Medio Oriente; regiones áridas y calientes	Cavidad bucal[b]	Mucosa bucal	Poco comunes; lesiones gomosas de piel, periostio, hueso y articulaciones
Pian	*T. pallidum*, subespecie *pertenue*	Cinturón tropical, ambientes húmedos	Piel, papilomatosis	Sistémica; manifestaciones similares a las de sífilis	Poco comunes; lesiones gomosas de piel, periostio, hueso y articulaciones[c]
Pinta	*T. carateum*	Centroamérica y Sudamérica	Piel, pápulas eritematosas	Piel; combinación de lesiones primarias; alteración de la pigmentación	Áreas de alteración de la pigmentación cutánea e hiperqueratosis

[a] Tal vez sea una variante que causa sífilis venérea.
[b] A menudo pasa inadvertida.
[c] No suele haber manifestaciones neurológicas.

CAPÍTULO 38

Mycoplasma y Ureaplasma

Mycoplasma y *Ureaplasma* son dos géneros de microbios singulares que carecen de pared celular y que, por tanto, son distintos de las restantes bacterias. Difieren de los virus porque poseen DNA y RNA y por la capacidad de crecer en medios acelulares. Son ubicuos en cuanto a su naturaleza y son los microorganismos más pequeños de vida libre. Se han aislado numerosas especies de bacterias del género *Mycoplasma* de animales y en humanos, pero sólo dos especies se han asociado de manera significativa con enfermedad en personas (**cuadro 38-1**). *Mycoplasma pneumoniae* es un patógeno de las vías respiratorias bajas. *Mycoplasma genitalium* causa infecciones del aparato genitourinario.

Microbiología

Los microorganismos tienen diámetros entre 0.2 y 0.3 mm, pero son muy plásticos y pleomórficos y pueden tener el aspecto de cuerpos coccoides, con filamentos y formas grandes multinucleoides. No tienen una pared celular y están limitados sólo por una membrana de triple capa (**figura 38-1**), que a diferencia de las bacterias, contiene esteroles. Los esteroles no son sintetizados por el microorganismo, sino que lo adquieren como componente esencial del ambiente o de los tejidos en los cuales crece el microorganismo. Por la falta de pared celular, las bacterias de los géneros *Mycoplasma* y *Ureaplasma* se tiñen mal o no se tiñen en lo absoluto con los colorantes bacterianos habituales. Su genoma de DNA bicatenario es pequeño, tal vez por la falta de genes que codifican una pared celular compleja. *M. pneumoniae* es aerobio, pero la mayor parte de las otras especies son anaerobios facultativos. Crecen con lentitud en medios de cultivo enriquecidos y en un agar especial para *Mycoplasma* donde producen colonias diminutas después de varios días de incubación. El centro de una colonia de *M. pneumoniae* que crece en agar tiene un aspecto denso, lo que le da el aspecto de un "huevo frito invertido". El crecimiento en cultivo se inhibe por antisuero específico dirigido a especies particulares. Colonias de *M. pneumoniae* se unen a los eritrocitos en la superficie de las placas de cultivo de agar (hemadsorción), lo que se debe a la unión de *Mycoplasma* a los oligosacáridos que contienen ácido siálico y que están presentes en la superficie del eritrocito.

No hay paredes celulares
La membrana celular contiene esteroles
No se tiñen bien por métodos comunes
Crecimiento lento en medios especializados
La hemadsorción es una característica de *M. pneumoniae*

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Mycoplasma pneumoniae

CÁPSULA CLÍNICA

M. pneumoniae produce una forma común de neumonía que tiende a ocurrir en cualquier etapa del año y que tiene predilección por personas jóvenes. La enfermedad se caracteriza por tos seca, fiebre y cefalea, con manifestaciones clínicas y radiológicas de áreas dispersas de neumonía. La evolución casi siempre es benigna, pero la mejoría se acelera con el tratamiento con antimicrobianos que no tienen actividad contra la pared celular.

EPIDEMIOLOGÍA

M. pneumoniae constituye casi 10% de todos los casos de neumonía. La infección se adquiere a través de gotas de secreciones respiratorias. Exposición experimental indica que la dosis infecciosa en humanos es muy baja, tal vez inferior a 100 unidades formadoras de colonias. Las infecciones por *M. pneumoniae* ocurren en todo el mundo, pero son especialmente prominentes en climas templados. Se han observado brotes epidémicos a intervalos de 4 a 6 años tanto en población civil como militar. El intervalo de edad más común para la infección sintomática por *M. pneumoniae* se encuentra entre los 5 y 15 años, y la enfermedad explica más de 33% de los casos de neumonía en adolescentes (pero también se observa en personas de mayor edad). Las infecciones en niños menores de seis meses de edad son poco comunes. La enfermedad a menudo aparece como esporádica, endémica en familias o comunidades cerradas porque su periodo de incubación es relativamente largo (dos a tres semanas) y porque la diseminación prolongada en secreciones nasofaríngeas puede causar infecciones que se diseminan con el paso del tiempo. En familias las tasas de ataque en personas susceptibles se acercan a 60%. Ocurren infecciones asintomáticas, pero la mayor parte de los estudios sugieren que más de dos terceras partes de los casos infectados desarrollan cierto grado de enfermedad respiratoria.

La dosis infectante es muy baja

CUADRO 38-1 Bacterias de los géneros *Mycoplasma* y *Ureaplasma* patógenas para humanos

MICROORGANISMO	SITIO	PREVALENCIA	ENFERMEDAD
M. pneumoniae	Aparato respiratorio alto y bajo	Común	Neumonía atípica primaria
M. genitalium	Aparato genitourinario	Común	Uretritis, fiebre puerperal, enfermedad inflamatoria pélvica

Se encuentra a nivel mundial, en particular en adolescentes
Los brotes ocurren en familias y en comunidades cerradas

PATOGÉNESIS

La infección por *M. pneumoniae* afecta la tráquea, bronquios, bronquiolos y tejidos peribronquiales y puede extenderse hacia los alvéolos y paredes alveolares. Al inicio, el microorganismo se une a los cilios y microvellosidades de las células que recubren el epitelio bronquial. La unión está mediada por una proteína micoplásmica citadhesina (P1) que se une a los oligosacáridos complejos que contienen ácido siálico y que se encuentran en las regiones apicales de las células del epitelio bronquial (**figura 38-2**). Los receptores oligosacáridos son similares desde el punto de vista químico a los antígenos I en la superficie de los eritrocitos y no se encuentran en las células caliciformes no ciliadas o en el moco, al cual *M. pneumoniae* no se fija. El microorganismo interfiere con la acción ciliar e inicia un proceso que conduce a la descamación de la mucosa afectada y más tarde a reacción inflamatoria y exudados (**figura 38-3**). La respuesta inflamatoria es al inicio más pronunciada en el tejido bronquial y peribronquial y está compuesta por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos que pueden infiltrar y ocasionar engrosamiento de las paredes de bronquiolos y alvéolos. Los microorganismos se diseminan en las secreciones de vías respiratorias altas por dos a ocho días antes del inicio de los síntomas y la diseminación continúa hasta por 14 semanas después de la infección.

La adherencia a las células epiteliales bronquiales está mediada por proteína P1
Interfiere con la acción ciliar y conduce a descamación

INMUNIDAD

Ocurre en respuestas inmunitarias específicas locales y sistémicas, las cuales parecen ser más eficaces en la prevención de la reinfección. Los títulos de anticuerpos séricos fijadores de complemento alcanzan su máximo 2 a 4 semanas después de la infección y desaparecen gradualmente después de 6 a 12 meses. También, a menudo se desarrolla una respuesta inmunitaria inespecífica contra los glucolípidos de la membrana externa del microorganismo, lo cual puede ser nocivo para el hospedador. Por ejemplo, las hemaglutininas en frío son anticuerpos IgM que reaccionan con el antígeno I alterado en los eritrocitos humanos y se observan en casi dos terceras partes de los pacientes sintomáticos infectados con *M. pneumoniae*.
Los picos de los títulos de anticuerpos de fijación a complemento se alcanzan de dos a cuatro semanas
Las aglutininas frías son IgM

La inmunidad no es completa y puede ocurrir reinfección con *M. pneumoniae*. La enfermedad clínica parece ser más intensa en personas de edad avanzada en comparación con niños pequeños, lo que ha llevado a sugerir que muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad son consecuencia de la respuesta inmunitaria más que de la invasión por el microorganismo. Títulos elevados de aglu-

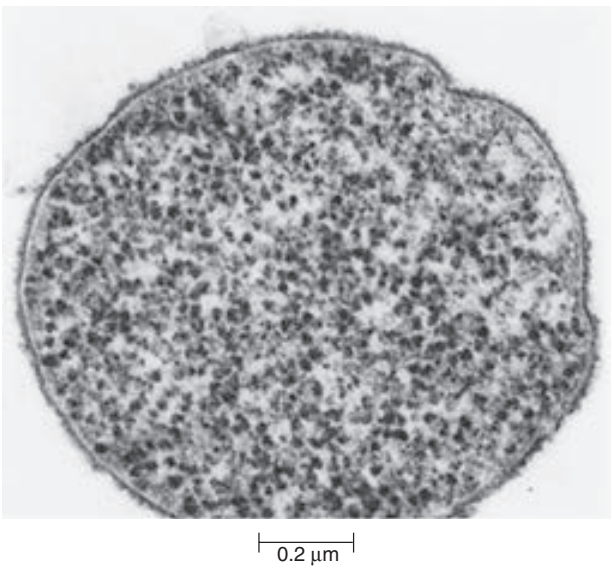


FIGURA 38-1. Micrografía electrónica de *Mycoplasma*. Observe la presencia de ribosomas en la membrana citoplásmica y material amorfo en la superficie con ausencia de pared celular. (Cortesía del Dr. E. S. Boatman.)

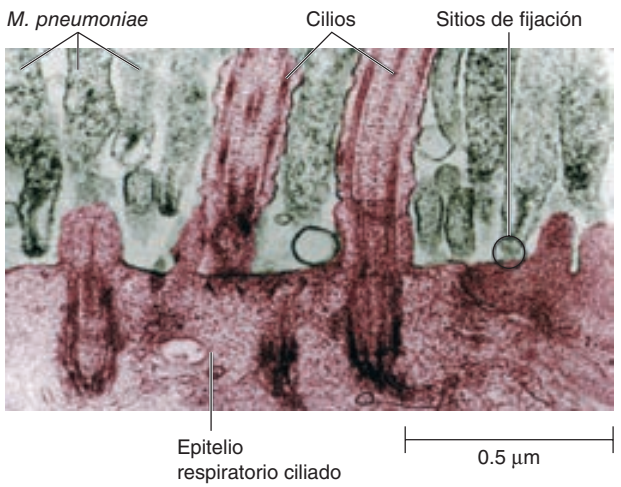


FIGURA 38-2. *Mycoplasma pneumoniae* que infecta el epitelio respiratorio. Micrografía electrónica de transmisión. Observe el aspecto distintivo de las puntas de los micoplasmas adyacentes al epitelio del hospedador. Estas puntas tal vez representen un sitio del microorganismo que se ha especializado en la fijación. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

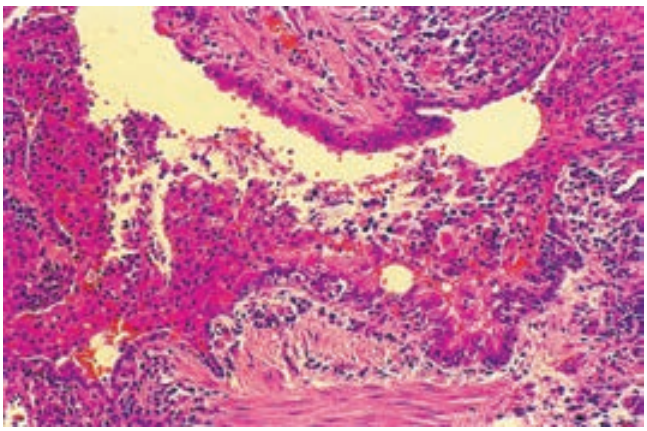


FIGURA 38-3. Bronquiolitis por *Mycoplasma pneumoniae*. Este corte pulmonar muestra destrucción de la pared del bronquiolo y ulceración de la mucosa. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

tininas en frío pueden estar relacionados con hemólisis y fenómeno de Raynaud. Pueden desarrollarse anticuerpos en respuesta a una alteración del antígeno I por microorganismos o pueden representar reacciones cruzadas de los anticuerpos.

La inmunidad es incompleta, y puede ocurrir reinfección

Neumonía por *Mycoplasma*: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El síndrome clínico más común asociado con la infección por *M. pneumoniae* consiste en traqueobronquitis leve con fiebre, tos, cefalea y malestar general. La neumonía por lo común es menos grave que con otras neumonías bacterianas. Se le ha descrito como una "neumonía ambulatoria" porque la mayor parte de los casos no requiere hospitalización. La enfermedad es de inicio insidioso, con fiebre, cefalea y malestar general por dos a cuatro días antes del inicio de síntomas respiratorios. Los síntomas pulmonares por lo general se limitan a tos no productiva o con mínima producción de esputo. La radiografía revela neumonía unilateral en placas, por lo común en el lóbulo inferior aunque en ocasiones se afectan varios lóbulos. Se observan derrames pleurales pequeños hasta en 25% de los casos. La duración promedio de la enfermedad no tratada es de tres semanas. La gravedad de la afección pulmonar es grande en pacientes con deficiencias inmunitarias, drepanocitosis o síndrome de Down. No se comprende la razón para este último caso.

La neumonía "ambulatoria" tiene inicio insidioso

Es común la tos

También puede manifestarse como faringitis con fiebre y faringodinia. Pueden aparecer de manera simultánea otitis media no purulenta o miringitis hasta en 15% de los pacientes con neumonitis por *M. pneumoniae*, pero es poco común la miringitis ampollosa.

La faringitis y la otitis también son frecuentes

Se han descrito diversas complicaciones extrapulmonares con afección de piel (eritema multiforme, en ocasiones grave), vasoespasmo periférico (fenómeno de Raynaud), sistema nervioso central (encefalitis, mielitis), articulaciones (artralgias) y también en otros sitios.

A veces ocurren otras complicaciones extrapulmonares

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de infección por *M. pneumoniae* puede ser difícil porque las manifestaciones se superponen con las de otras infecciones respiratorias "atípicas". La tinción de Gram del esputo suele mostrar algunas células mononucleares, pero como carecen de pared celular, *M. pneumoniae* no es visible; sin embargo, la ausencia de microorganismos ayuda a sugerir una causa atípica. El microorganismo puede aislarse de exudados faríngeos o de cultivos de esputo de pacientes infectados utilizando medios y métodos de cultivo especiales, pero como crece con lentitud, el aislamiento por lo común requiere incubación por una semana o más. Así, las pruebas serológicas, más que los cultivos, se utilizan a menudo para el diagnóstico específico. Un incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos séricos o la seroconversión aguda y en la etapa de convalecencia indica infección por *M. pneumoniae*. El método serológico utilizado más a menudo es la fijación de complemento. Con periodos de incubación relativamente largos y el inicio insidioso de la enfermedad, muchos pacientes ya presentan títulos elevados de anticuerpos cuando son valorados por primera ocasión. En tales situaciones, una elevación en los títulos, por ejemplo prueba de fijación de complemento mayor de 1:128 o anticuerpos IgM-específicos (medidos por inmunoanálisis enzimático o inmunofluorescencia) indican infección reciente o actual, porque estos anticuerpos por lo general son de corta duración.

El diagnóstico usualmente es serológico

Los títulos de anticuerpos IgM-específicos, o de fijación de complemento elevados, apoyan el diagnóstico.

Más de dos terceras partes de los pacientes con infección sintomática de vías respiratorias bajas por *M. pneumoniae* desarrollan títulos elevados de hemaglutininas en frío y por tanto su demostración puede ser útil en algunas situaciones clínicas. Cabe recordar que las hemaglutininas en frío son inespecíficas y que se han observado en infecciones por adenovirus, mononucleosis infecciosa y en algunas otras enfermedades. Sin embargo, la prueba es simple y puede realizarse con rapidez en cualquier laboratorio clínico o incluso a la cabecera del paciente. La detección directa del microorganismo en secreciones respiratorias puede llevarse a cabo utilizando inmunoanálisis, hibridación de DNA y reacción en cadena de polimerasa. Estos métodos no se utilizan de manera sistemática para el diagnóstico.

Las aglutininas frías son inespecíficas, pero son útiles si están presentes

TRATAMIENTO

Los macrólidos o la tetraciclina son los fármacos habituales para el tratamiento de la neumonía por *M. pneumoniae*. Casi todos los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae* se recuperan, pero el tratamiento acorta de manera notable la evolución de la enfermedad. La azitromicina y claritromicina son comparables con la eritromicina, pero la clindamicina no es eficaz. La mayor parte de las quinolonas presentan actividad.

La eritromicina, tetraciclina, claritromicina o azitromicina se usan en el tratamiento

MYCOPLASMA GENITALIUM Y *MYCOPLASMA HOMINIS*

M. genitalium y los microorganismos relacionados son habitantes comunes del aparato genitourinario, lo que ha dificultado definir su participación a la enfermedad genitourinaria. Se han identificado ocho especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en el aparato genital y *M. genitalium* es uno de los más prevalentes y el implicado más a menudo como causa de uretritis. Esta bacteria del género *Mycoplasma* no crece en los medios convencionales para *Mycoplasma*, de forma que su contribución a la uretritis se ha definido por métodos moleculares, por ejemplo reacción en cadena de polimerasa.
Habitante genitourinario
Crece con rapidez en agar especializado

Los estudios clínicos indican que síndromes de enfermedad inflamatoria pélvica pueden relacionarse con infección por *M. genitalium*. El microorganismo es sensible a la tetraciclina y eritromicina. *M. hominis* puede relacionarse con fiebre puerperal o con absceso localizado en individuos con inmunodepresión. Es resistente a la eritromicina.
Asociación con enfermedad inflamatoria pélvica
M. hominis resistente a eritromicina

UREAPLASMA

El género *Ureaplasma* contiene dos especies de importancia en seres humanos, *U. urealyticum* y *U. parvum*. Las bacterias del género *Ureaplasma* se distinguen de las del género *Mycoplasma* por la producción de ureasa y porque crecen sólo en medios con pH ácido. En medios especiales de agar para *Ureaplasma*, las colonias son pequeñas y circulares y crecen hacia el interior del agar. En medios líquidos de cultivo que contienen urea y fenol rojo, el crecimiento de *Ureaplasma* ocasiona la producción de amoniaco a partir de la urea, con el incremento resultante en el pH y un cambio en el color del indicador.
La producción de ureasa marca la especie

EPIDEMIOLOGÍA

El principal reservorio en las especies de *Ureaplasma* en el humano es el aparato genital de varones y mujeres con vida sexual activa; rara vez se le encuentra antes de la pubertad. La colonización probablemente sea consecuencia del contacto sexual y ocurre en más de 80% de los individuos que tienen tres o más parejas sexuales.
Se adquiere más a menudo por contacto sexual

MANIFESTACIONES

Por las altas tasas de colonización, ha sido difícil asociar una enfermedad específica con *Ureaplasma*. Al igual que con *M. hominis*, *Ureaplasma* a menudo se encuentra en testigos y en pacientes varones con uretritis. En mujeres se ha demostrado que bacterias del género *Ureaplasma* causan corioamnionítis y fiebre puerperal. El microorganismo se ha aislado hasta en 10% de las mujeres con este último trastorno.
Se relaciona con uretritis en hombres

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los varones con uretritis no gonocócica deben recibir tratamiento, porque pueden existir infecciones por *Ureaplasma*. La tetraciclina es el fármaco preferido, porque también es activa contra clamidia, pero se han reportado cepas de *Ureaplasma* resistentes a tetraciclina y se han asociado con recurrencias de uretritis no gonocócica en varones. En tales casos es eficaz el tratamiento con una quinolona o con azitromicina.
Son eficaces las tetraciclinas, azitromicina o quinolonas

ESTUDIO DE CASO

ADOLESCENTE CON SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

En julio una niña de 14 años de edad acudió con tos y fiebre de 38.8 °C. No tenía aspecto de cursar con una enfermedad grave. La exploración torácica reveló anormalidades y las radiografías de tórax mostraron infiltrados bilaterales en placas. Su hermano de 12 años de edad tuvo una enfermedad similar tres semanas antes.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál es la causa más probable de la enfermedad de esta niña?

A. *Legionella pneumophila*
B. *Chlamydia pneumoniae*
C. *Mycoplasma pneumoniae*
D. Virus de la influenza A
E. *Metapneumovirus*

■ ¿Cuál es la prueba diagnóstica más apropiada?

A. Cultivo
B. Análisis de inmunofluorescencia en esputo
C. Pruebas serológicas
D. PCR

■ ¿Cuál es el tratamiento de elección para este paciente?

A. Penicilina
B. Ribavirina
C. Oseltamivir
D. Eritromicina
E. Una cefalosporina

RESPUESTAS

1(C), **2**(C), **3**(D)

CAPÍTULO 39

Chlamydia

Los microorganismos del género *Chlamydia* se clasifican como bacterias, pero difieren de ellas porque se replican sólo en las células y carecen de peptidoglucano en su pared celular. De las tres especies que causan enfermedad en humanos, *Chlamydia trachomatis* es la más común como causa de infecciones genitales y conjuntivitis. Una forma crónica de conjuntivitis por *C. trachomatis*, denominada tracoma, es la principal causa de ceguera susceptible de prevención en el mundo. *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci* son patógenos respiratorios. El conocimiento de la biología y patogenia de estas bacterias se basa principalmente en el estudio de *C. trachomatis*.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Bacteriología

MORFOLOGÍA

C. trachomatis son células redondas con diámetros entre 0.3 y 1 μm, lo que depende de su etapa de replicación (véase el texto siguiente). La envoltura que rodea a las células incluye una membrana externa trilaminar que contiene lipopolisacáridos y proteínas similares a las de las bacterias gramnegativas. Una diferencia importante es que la clamidia carece de la delgada capa de peptidoglucano entre las dos membranas. Son parásitos intracelulares obligados y no crecen fuera de una célula eucariota. *C. trachomatis* tiene ribosomas y es capaz de utilizar las vías comunes de producción de energía de las otras bacterias.

La envoltura no tiene una capa de peptidoglucano entre las membranas

Bacteria intracelular obligada que no crece en medios artificiales

La homología de DNA entre *C. trachomatis, C. psittaci* y *C. pneumoniae* es inferior a 30%, aunque el análisis de secuencia de rRNA sugiere que comparten orígenes comunes. Las tres especies comparten un grupo antigénico común. Su principal característica diferencial se muestra en el **cuadro 39-1**. *C. trachomatis* tiene dos variedades biológicas; múltiples proteínas de membrana externa dividen las variedades biológicas en múltiples serovariedades o cepas (**cuadro 39-2**). Tres serovariedades de *C. trachomatis* afectan al ser humano: las serovariedades A a C causan tracoma; de D a K causan uretritis no gonocócica, cervicitis mucopurulenta y conjuntivitis de inclusión y las serovariedades L1-3 causan linfogranuloma venéreo (LGV).

CICLO DE REPLICACIÓN

El ciclo de replicación de clamidia se ilustra en la **figura 39-1**. Implica dos formas del microorganismo: una forma pequeña, resistente e infecciosa conocida como cuerpo elemental (EB, *elementary body*) y una forma de replicación intracelular más grande y frágil conocida como cuerpo reticulado (RB, *reticulate body*). La principal diferencia bioquímica entre EB y RB es la extensión de enlaces cruzados de las proteínas principales de membrana externa (MOMP, *major outer membrane protein*); las proteínas EB tienen uniones fuertes a través de enlaces de disulfuro que son más débiles para las proteínas RB. Los EB son inertes desde el punto de vista metabólico; no consumen energía ni sintetizan proteínas. El ciclo inicia cuando el cuerpo elemental se une a un receptor desconocido en la membrana plasmática de las células susceptibles (por lo común células epiteliales de transición o columnares). Más tarde entra en la célula en una vacuola endocítica e inicia el proceso de convertirse a una RB de replicación. Hay evidencia de que también puede ocurrir pinocitosis. Los endosomas que contienen EB de *C. trachomatis* conservan un pH casi neutro y se fusionan uno con otro pero no con los lisosomas. La capacidad

CUADRO 39-1 Principales características diferenciales de bacterias del género *Chlamydia* que causan enfermedad en humanos

CARACTERÍSTICA	*C. TRACHOMATIS*	*C. PSITTACI*	*C. PNEUMONIAE*
Hospedador natural	Humano	Aves, lo que incluye pavos, patos, gansos y faisanes	Humano
Enfermedad	Conjuntivitis, infecciones del aparato genital, linfogranuloma venéreo, neumonía (lactantes)	Neumonía, endocarditis	Bronquitis, neumonía, aterosclerosis
Cuerpos de inclusión que contienen glucógeno	Sí	No	No
Susceptibilidad a sulfonamidas	Sí	No	No

CUADRO 39-2 Asociaciones epidemiológicas entre serovariedades (cepas) de bacterias del género *Chlamydia* y enfermedades

ESPECIE	SEROVARIEDAD (CEPAS)	MECANISMO DE TRANSMISIÓN	ENFERMEDAD
Chlamydia trachomatis	A, B, Ba, C	Mano-ojo, fomites, moscas	Tracoma
	D-K	Sexual, durante el parto, mano-ojo	Conjuntivitis de inclusión; infección genital
	L_1, L_2, L_3	Sexual	Linfogranuloma venéreo
C. psittaci	Varias	Aerosoles	Psitacosis
C. pneumoniae	TWAR[a]	Persona a persona	Infección respiratoria

[a] TW y AR son designaciones de laboratorio para el primer aislado conjuntival y respiratorio, respectivamente.

para inhibir la fusión lisosómica es singular para la clamidia y permite que EB sobreviva en una vesícula conocida como cuerpo de inclusión. Conforme los RB se incrementan en número, la membrana endosómica se expande al fusionarse con lípidos del aparato de Golgi, lo que finalmente dará origen a un gran cuerpo de inclusión conocido como cuerpo reticulado (RB). Después de 24 a 72 horas el proceso se invierte y los RB se reorganizan y se condensan para dar origen a múltiples EB. La membrana endosómica se desintegra o se fusiona con la membrana del hospedador, liberando los EB a células adyacentes a las cuales infecta. Los cambios metabólicos que conducen a la reorganización de EB en un cuerpo reticulado más grande no se comprenden por completo, pero incluyen síntesis de proteínas y modificación de MOMP entre el estado de enlaces cruzados y de monómeros. *C. trachomatis* también inhibe la apoptosis de las células epiteliales, con lo que permite completar su ciclo de replicación.

Los cuerpos elementales entran en células epiteliales por endocitosis

El metabolismo de la célula hospedadora se utiliza para el crecimiento y replicación

Inhibe de manera transitoria la apoptosis de la célula infectada

Enfermedad por *Chlamydia trachomatis*

CÁPSULA CLÍNICA

Si bien desde la antigüedad ha sido reconocido el tracoma ocular, que consiste en inflamación progresiva y cicatrización que conduce a ceguera, la participación de la clamidia en la conjuntivitis y neumonía en lactantes pequeños y en diversas infecciones genitales se clarificó durante los últimos 45 años. Al igual que el tracoma, las infecciones genitales pueden persistir o recurrir con la aparición de secuelas crónicas.

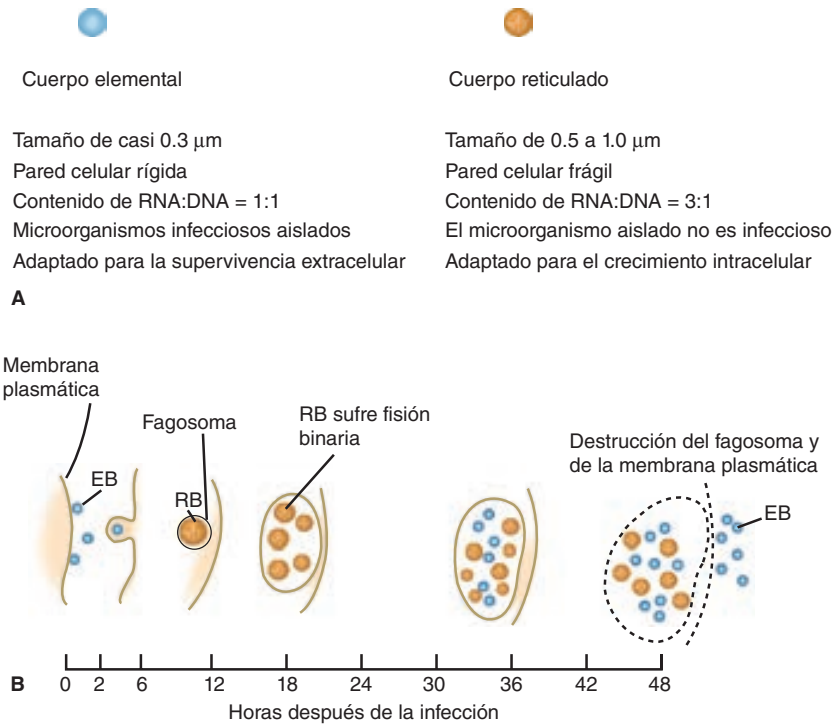


FIGURA 39-1. Ciclo vital de la clamidia. A. Micrografía electrónica de un cuerpo de inclusión que contiene una mezcla de cuerpos elementales (EB) marcados en color azul, cuerpos reticulados grandes (RB) y un cuerpo intermedio (IB), una célula de clamidia intermedia en morfología entre EB y RB. Las RB tienen un aspecto oscuro y granulado por su alta concentración de ribosomas. **B.** Representación esquemática del ciclo infeccioso de clamidia. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

EPIDEMIOLOGÍA

C. trachomatis causa enfermedad en varios sitios, lo que incluye la conjuntiva y el aparato genital. En EUA cada año ocurren más de 4 millones de nuevas infecciones y los humanos son el único reservorio (cuadro 39-1). La conjuntivitis de inclusión se observa en grupos poblacionales en los que son comunes las cepas que causan infecciones genitales por *C. trachomatis*. *C. trachomatis* también ocasiona la forma más común de conjuntivitis neonatal en EUA. La infección es consecuencia del contacto directo con secreciones cervicouterinas infectadas de la madre al momento del parto.

Se contrae conjuntivitis neonatal a partir de infecciones genitales maternas

Alta tasa de ataque

El tracoma es una conjuntivitis folicular crónica que afecta a casi 500 millones de personas en todo el mundo y causa 7 a 9 millones de casos de ceguera, en particular en África. La enfermedad suele adquirirse en la lactancia o infancia temprana a partir de la madre o de otros contactos cercanos. La diseminación es por contacto con secreciones humanas infecciosas, directamente a través del contacto de las manos con el ojo o a través de fomites transmitidos por medio de las patas de moscas.

Los fomites, dedos y moscas participan en la transmisión del tracoma

La prevalencia de infecciones uretrales por clamidia en varones y mujeres estadounidenses varía de 5% en la población general a 20% en aquellos que acuden a clínicas para la atención de enfermedades de transmisión sexual. Casi una tercera parte de los contactos sexuales varones de mujeres con cervicitis por *C. trachomatis* desarrollan uretritis después de un periodo de incubación de 2 a 6 semanas. La proporción de varones con síntomas leves o asintomáticos es más elevada que la de la gonorrea. La uretritis no gonocócica es causada más a menudo por *C. trachomatis* y con menos frecuencia por *Ureaplasma urealyticum*.

Alta tasa de transmisión sexual

PATOGÉNESIS

La clamidia tiene tropismo para las células epiteliales del endocérvix y el aparato genital superior de las mujeres (**figura 39-2**) y la uretra, recto y conjuntiva de ambos sexos. Las serovariedades que causan linfogranuloma venéreo también se introducen a través de lesiones cutáneas o de la mucosa. Una vez que la infección se ha establecido, hay liberación de citocinas proinflamatorias como interleucina-8 por células epiteliales infectadas. Los lipopolisacáridos de clamidia probablemente también participan en el inicio del proceso inflamatorio. Esto ocasiona infiltración temprana de los tejidos por leucocitos polimorfonucleares, seguida más tarde por linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos. Si la infección progresa aún más (por falta de tratamiento, por fracaso del control inmunitario o por combinaciones de ambos), pueden formarse en la submucosa agregados de linfocitos y macrófagos (folículos linfoides); éstos pueden progresar a necrosis seguida de fibrosis y cicatrización.

Liberación temprana de citocinas proinflamatorias

Desarrollo tardío de fibrosis y cicatrización

Las secuelas crónicas de la inflamación progresiva con cicatrización que se observan en el tracoma y en algunas infecciones del aparato genital femenino son comunes por infecciones persistentes

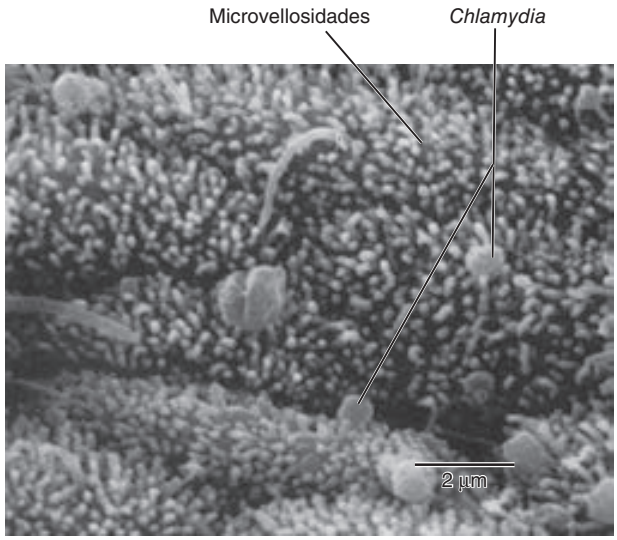


FIGURA 39-2. Micrografía de *Chlamydia trachomatis* unida a la mucosa de la trompa de Falopio. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

o recurrentes, que a su vez pueden controlarse por respuestas inmunitarias de tipo celular del hospedador. Una teoría es que esto puede dar origen a simulación molecular, lo que incluye epítopos que se encuentran en proteínas de choque térmico de 60 kd de clamidia y también en células humanas.

Las infecciones persistentes o recurrentes causan secuelas genitales u oculares crónicas

La respuesta autoinmunitaria puede desempeñar una función importante

INMUNIDAD

Las infecciones por *C. trachomatis* no producen protección fiable contra la reinfección, aunque hay evidencia de que la inmunoglobulina A secretora puede conferir inmunidad al menos parcial contra la reinfección del aparato genital. Cualquier protección específica para una cepa puede ser de corta duración. La producción local de anticuerpos, junto con los linfocitos CD4+ de tipo T_H1 que circulan hacia la mucosa genital pueden en conjunto participar en la mitigación de infecciones más agudas. Esto podría explicar al menos en parte porqué las infecciones por *Chlamydia* del aparato genital no tratadas son persistentes, pero a menudo son subclínicas.

La inmunidad es de corta duración

La IgA secretora y linfocitos $CD4^+$ pueden influir en la gravedad

Chlamydia trachomatis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Infecciones oculares

El tracoma y la conjuntivitis de inclusión son diferentes enfermedades del ojo que pueden tener manifestaciones clínicas superpuestas. El tracoma es una conjuntivitis crónica causada por *C. trachomatis*

FIGURA 39-3. Tracoma. Infección activa que muestra hipertrofia folicular. Los nódulos inflamatorios cubren una conjuntiva engrosada.

FIGURA 39-4. Cuerpos de inclusión citoplásmica de *Chlamydia trachomatis* en células del epitelio conjuntival. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

de las serovariedades A, B, Ba y C y por lo común se observa en países subdesarrollados y a menudo ocasiona ceguera. La conjuntivitis de inclusión es una infección aguda por lo común causada por las serovariedades D a K y que no suele asociarse con cronicidad o con daño ocular permanente. Ocurre en recién nacidos y en adultos en todo el mundo.

El tracoma y la conjuntivitis de inclusión son causadas por diferentes serotipos

Tracoma

La inflamación crónica de los párpados y el incremento en la vascularización de la conjuntiva corneal se continúan con cicatrización corneal grave y deformidades conjuntivales (**figura 39-3**). A menudo ocurre pérdida visual 15 a 20 años después del inicio de la infección como consecuencia de la cicatrización repetida de la córnea.

Es la principal causa de ceguera en algunos países subdesarrollados

Conjuntivitis de inclusión

La conjuntivitis de inclusión neonatal por lo común se manifiesta como secreción ocular aguda, inicialmente acuosa y más tarde mucopurulenta, que aparece 5 a 12 días después del nacimiento. En términos generales, las infecciones ocurren en una tercera parte de niños nacidos por vía vaginal, hijos de madres infectadas. La infección no se previene mediante profilaxis con eritromicina tópica o tetraciclina. Sin tratamiento, puede persistir por 3 a 12 meses. La conjuntivitis de inclusión es similar desde el punto de vista clínico en adultos y por lo común se asocia con enfermedades concomitantes del aparato genital. El diagnóstico puede establecerse al demostrar inclusiones citoplásmicas características en frotis de raspados conjuntivales (**figura 39-4**), al demostrar la presencia de antígenos utilizando inmunofluorescencia directa, mediante cultivo o bien por pruebas específicas de ácidos nucleicos de frotis conjuntivales. En recién nacidos y en adultos se prefiere el tratamiento sistémico porque la nasofaringe, recto y vagina también pueden ser colonizados y pueden desarrollarse otras formas de la enfermedad, como síndrome de neumonía en lactantes. Más de 50% de todos los recién nacidos hijos de madres que excretan *C. trachomatis* durante el trabajo de parto muestran evidencia de la infección durante el primer año de vida. En la mayor parte de los casos se desarrolla conjuntivitis de inclusión (véase revisión previa), pero 5 a 10% de los casos desarrollan síndrome de neumonía infantil. *C. trachomatis* constituye casi 30 a 50% de los casos de neumonía intersticial en lactantes. La enfermedad por lo común se desarrolla en niños entre las seis semanas y seis meses de vida y tiene inicio gradual. El niño por lo común cursa afebril, pero desarrolla dificultad para la alimentación, tos característica en accesos (similar a la de tos ferina) y disnea. La enfermedad rara vez es letal, pero puede relacionarse con disminución de la función pulmonar en etapas avanzadas de la vida.

La neumonía infantil tiene un inicio gradual, tardío

Infecciones genitales

El espectro clínico de las infecciones de transmisión sexual por *C. trachomatis* es similar al que se observa con *Neisseria gonorrhoeae*. *C. trachomatis* puede causar uretritis y epididimitis en varones y cervicitis, salpingitis y síndrome ureteral en mujeres. Además, tres cepas de *C. trachomatis* causan linfogranuloma venéreo, una enfermedad de transmisión sexual diferente (cuadro 39-2).

El espectro clínico es similar al de las infecciones por *N. gonorrhoeae*

Causa uretritis en varones, pero puede cursar asintomática

La uretritis por *C. trachomatis* se manifiesta con disuria y secreción ureteral poco viscosa. Las infecciones del cuello uterino pueden producir leucorrea, pero suelen cursar asintomáticas. En 5 a 30% de los casos de mujeres infectadas se observa la forma ascendente de la infección como salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica (PID, *pelvic inflammatory disease*). La cicatrización producida por infecciones crónicas o repetidas es una causa importante de esterilidad y embarazo ectópico. ::: PID en gonorrea, pág. 417

La salpingitis y la enfermedad inflamatoria pélvica pueden causar secuelas permanentes

El linfogranuloma venéreo es una infección de transmisión sexual causada por *C. trachomatis* por las cepas L_1, L_2 o L_3. Ocurre principalmente en Sudamérica, África, sureste asiático, la India y países del Caribe. La evolución clínica se caracteriza por una lesión genital transitoria seguida de afección supurativa multitabicada de

FIGURA 39-5. Linfogranuloma venéreo. Ganglios linfáticos inguinales ulcerados. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). Pathology of Infectious Diseases, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.

los ganglios linfáticos inguinales (**figura 39-5**). La lesión genital primaria suele ser una úlcera o pápula indolora pequeña que cicatriza en unos cuantos días y que puede ser pasada por alto. El síntoma de presentación más común es la adenopatía inguinal. Los ganglios al inicio son aislados, pero conforme progresa la enfermedad presentan confluencia y supuración (bubones). La piel sobre el ganglio se adelgaza y se desarrollan múltiples fístulas con secreción. Son comunes los síntomas como fiebre, escalofrío, cefalea, artralgias y mialgias. Complicaciones tardías incluyen estenosis ureteral o rectal, abscesos perirrectales y fístulas. En varones homosexuales las cepas de linfogranuloma venéreo pueden causar proctitis ulcerosa hemorrágica. Puede ser necesaria la aspiración de ganglios linfáticos para evitar la rotura. En el capítulo 64 se encuentran consideraciones adicionales para las infecciones del aparato genital.

Pápulas y adenopatía inguinal

Abscesos, estenosis y fístulas con la infección crónica

DIAGNÓSTICO

La mayor parte de las pruebas diagnósticas para *C. trachomatis* requiere la obtención de células epiteliales del sitio de la infección, pero la orina es adecuada cuando se utilizan análisis de ácidos nucleicos. Las células inflamatorias no son útiles y deben eliminarse en la medida de lo posible. Para infecciones genitales se prefieren las muestras cervicouterinas en mujeres y el raspado uretral en varones. Para las infecciones oculares se necesitan raspados conjuntivales.

Se necesitan células epiteliales para la detección

El aislamiento de *C. trachomatis* es el método ideal para el diagnóstico, pero es evidente que es menos sensible que los análisis de amplificación de ácidos nucleicos (NAA, *nucleic acid amplification*) específicos. Los cultivos se realizan utilizando células de McCoy tratadas con idoxuridina y cicloheximida. El tratamiento de las células con antimetabolitos inhibe la replicación en las células del hospedador, pero permite que la clamidia utilice los nutrientes celulares disponibles para su crecimiento. Después de la inoculación con muestras y la incubación por tres a siete días, las células se tiñen con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína para detectar clamidias intracitoplásmicas. Los cuerpos reticulados de *C. trachomatis* sintetizan grandes cantidades de glucógeno y los cuerpos de inclusión en la célula se tiñen con yodo con un color rojizo-pardusco. Las inclusiones por *C. psittaci* y *C. pneumoniae* no contienen glucógeno.

Se requiere aislamiento especial de las líneas celulares

Las inclusiones por *C. trachomatis* contienen glucógeno y se tiñen con yodo

Hoy en día se dispone de un gran número de procedimientos para la detección directa de *C. trachomatis* en muestras clínicas, sin el empleo de cultivo directo. Éstos incluyen métodos de anticuerpos fluorescentes directos (DFA, *direct fluorescent antibody*) utilizando anticuerpos monoclonales contra proteínas de la membrana externa de los cuerpos elementales en las células epiteliales, inmunoanálisis enzimático que detecta lipopolisacáridos de clamidia y métodos de NAA para *C. trachomatis*. Estas pruebas son más rápidas y, en el caso de NAA, también son más sensibles que los cultivos. La reacción en cadena de ligasa (LCR) o la reacción en cadena de polimerasa (PCR) son los métodos de NAA más sensibles. Estos últimos procedimientos pueden utilizarse en muestras de orina, que son más fáciles de obtener que las muestras uretrales o cervicouterinas. Esto facilita en gran medida la detección de infecciones genitales por clamidia, en especial en adolescentes y por último facilita el control de la diseminación de estas enfermedades de transmisión sexual. ::: pruebas de NAA, págs. 67-68

LCR o PCR son los métodos más sensibles para el diagnóstico sin cultivo

Los métodos de serodiagnóstico son de poca utilidad en el diagnóstico de infecciones genitales por clamidia por la dificultad de distinguir infecciones previas de las actuales. La detección de anticuerpos IgM contra *C. trachomatis* es útil en casos de neumonitis del lactante. La serología para clamidia también es de utilidad en el diagnóstico de linfogranuloma venéreo, donde títulos altos de fijación de complemento (mayores de 1:32) o un incremento de cuatro veces apoyan el diagnóstico presuntivo. El método más satisfactorio para el diagnóstico de linfogranuloma venéreo es el aislamiento de cepas de *C. trachomatis* por la aspiración de bubones o las biopsias de tejidos. En 80 a 90% de los pacientes, la prueba de fijación de complemento para linfogranuloma venéreo es positiva (títulos > 1:64) poco después de la aparición del bubón.

El serodiagnóstico no es útil para la mayoría de las infecciones genitales

TRATAMIENTO

Las cepas de *C. trachomatis* son sensibles a tetraciclinas, macrólidos y compuestos relacionados, así como a algunas fluoroquinolonas. La azitromicina es el tratamiento de primera línea porque se administra en dosis oral única para infección por *C. trachomatis* que no corresponde a linfogranuloma venéreo. La eritromicina se utiliza en mujeres embarazadas y lactantes porque el tratamiento con tetraciclinas puede ocasionar tinción dental y hay menos experien-

cia con fármacos más nuevos. La doxiciclina es una alternativa para *C. trachomatis* y es el fármaco preferido para el tratamiento del linfogranuloma venéreo.

Antimicrobianos eficaces incluyen eritromicina, azitromicina y doxiciclina

Para el tracoma, el tratamiento preferido es una dosis única de azitromicina, aunque una alternativa es la administración de tetraciclinas por 14 días. La cirugía correctiva puede prevenir la ceguera y es necesaria para la cicatrización corneal o conjuntival grave. El control del tracoma se dirige la prevención de la reinfección continua durante etapas tempranas de la infancia. La mejoría en las prácticas generales de higiene es el factor más importante para disminuir la transmisión de la infección en familias, pero es difícil de implementar a gran escala.

La prevención de la reinfección es la medida de control más importante

PREVENCIÓN

La profilaxis para lactantes en que se utilizan eritromicina tópica o nitrato de plata en la conjuntiva tiene eficacia limitada para clamidia porque 15 a 25% de los lactantes expuestos aún desarrollan conjuntivitis de inclusión. El método primario para la prevención de todas las formas de infección genital y de lactantes por *C. trachomatis* incluye la detección de la infección en individuos con vida sexual activa y administrar un tratamiento apropiado, lo que incluye mujeres infectadas, mediante la administración de eritromicina en etapas avanzadas del embarazo. A la fecha no hay vacuna disponible, o bien, se encuentran en desarrollo.

El método primario consiste en la detección y tratamiento de las infecciones en individuos de alto riesgo

No se cuenta con vacuna

CHLAMYDIA PSITTACI

EPIDEMIOLOGÍA

La psitacosis humana (ornitosis) es una neumonía zoonótica contraída través de la inhalación de secreciones respiratorias o polvo de evacuaciones de aves infectadas. Fue descrita inicialmente en psitácidos, como loros y cotorras, pero más tarde se demostró que ocurre en una amplia variedad de especies aviares, incluidos pavos. Esta enfermedad suele ser latente en el hospedador natural, pero se torna activa en particular con situaciones de tensión por cautiverio reciente o por el transporte; en tales casos, *C. psittaci* se excreta en grandes cantidades.

Las aves contraen neumonía

La psitacosis en humanos se observa principalmente como riesgo ocupacional de trabajadores de pollerías y en criadores de aves, en particular propietarios de psitácidos. Los casos reportados de psitacosis humana en EUA disminuyeron durante el decenio de 1950-1959, en asociación con el uso de antimicrobianos en la alimentación de pollos y regulaciones de cuarentena para psitácidos importados. A la fecha se reportan 100 a 200 casos de psitacosis cada año. Algunas cepas de *C. psittaci* son muy contagiosas y constituyen un riesgo para personal de laboratorio que procesa muestras para el aislamiento de *C. psittaci*. Es poco común la transmisión de persona a persona.

Se asocia con el procesamiento de pollo y con aves psitácidas en cautiverio

ENFERMEDAD CLÍNICA Y TRATAMIENTO

El periodo de incubación de la psitacosis es de 5 a 15 días. La psitacosis en humanos es una infección aguda de las vías respiratorias bajas, que por lo común se manifiesta con fiebres de inicio agudo, cefalea, malestar general, mialgias, tos seca y neumonía intersticial bilateral. En ocasiones se desarrollan complicaciones sistémicas como miocarditis, encefalitis, endocarditis y hepatitis. A menudo hay hepatomegalia y esplenomegalia. El diagnóstico de psitacosis debe sospecharse en pacientes con enfermedad febril de vías respiratorias bajas con antecedente de exposición cercana a aves. Además, el antecedente de exposición a aves debe buscarse en especial en individuos con neumonía bilateral sin causa demostrada por otros agentes. Cabe recordar que la diseminación puede ocurrir por infección sintomática y asintomática de aves. El diagnóstico específico suele establecerse al demostrar la seroconversión o un incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos fluorescentes indirectos o por fijación de complemento contra antígenos de clamidia. *C. psittaci* puede aislarse de sangre o esputo en etapas tempranas de la enfermedad, pero estos métodos se intentan sólo en laboratorios especializados por el riesgo de infección del personal de laboratorio. El tratamiento con tetraciclina o doxiciclina es eficaz si se administra en etapas iniciales de la enfermedad.

Neumonía intersticial bilateral

El diagnóstico es sobre todo serológico

Tratamiento con tetraciclina o doxiciclina

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

Se ha observado que *C. pneumoniae* causa una "neumonía ambulatoria" en adultos de todo el mundo. Se calcula que 10% de los casos de neumonía y 5% de los casos de bronquitis son causados por este microorganismo. La evidencia epidemiológica indica que la infección ocurre a lo largo del año y se disemina por contacto de persona a persona. A diferencia de la psitacosis, las aves no son el reservorio. Se han reportado brotes epidémicos de neumonía extrahospitalaria causada por *C. pneumoniae* así como aparente diseminación nosocomial. Ocurren reinfecciones y la infección clínica evidente por *C. pneumoniae* puede ser más evidente en individuos de edad avanzada que en personas jóvenes. La mayor parte de las infecciones se manifiestan como faringitis, enfermedad de vías respiratorias bajas o ambas y las manifestaciones clínicas son similares a la de la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Pueden ocurrir faringitis o laringitis una a tres semanas antes de la aparición de bronquitis o neumonía y la tos puede persistir por semanas. El diagnóstico se establece con pruebas serológicas o cultivo, pero estas pruebas no están disponibles de manera sistemática. El tratamiento con tetraciclina, eritromicina o macrólidos nuevos es eficaz para disminuir los signos y síntomas de la infección por *C. pneumoniae*. A la fecha hay interés científico creciente en la participación potencial de la infección persistente por *C. pneumoniae* en la patogenia de enfermedades del endotelio vascular y de la íntima en seres humanos, como la aterosclerosis.

Las manifestaciones clínicas son similares a las de *Mycoplasma pneumoniae*

Se ha propuesto su posible participación en la aterosclerosis

El tratamiento consiste en tetraciclina, eritromicina o nuevos macrólidos

ESTUDIO DE CASO

RESULTADO INESPERADO

Un varón de 29 años de edad acude con padecimiento de dos días de evolución con sensación urente durante la micción y secreción ureteral acuosa, poco viscosa. Había tenido relaciones sexuales sin protección con una nueva pareja sexual, mujer, cuatro semanas antes. La tinción de Gram reveló 50% de leucocitos polimorfonucleares y 50% de mononucleares. No se observaban microorganismos.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál es la causa más probable de la uretritis de este varón?

A. *Neisseria gonorrhoeae*
B. *Ureaplasma urealyticum*
C. *Chlamydia trachomatis*
D. *Trichomonas vaginalis*
E. *Mycoplasma hominis*

■ ¿Cuál es la prueba más sensible para detectar el patógeno?

A. Cultivo
B. Serología
C. Análisis de inmunofluorescencia
D. Prueba de amplificación de ácidos nucleicos

■ ¿Cuál es el antibiótico al cual es susceptible el microorganismo causal?

A. No es susceptible a los antibióticos
B. Es susceptible a la mayor parte de antibióticos betalactámicos
C. Resistente a las quinolonas
D. Susceptible a los macrólidos

RESPUESTAS

1(C), **2**(D), **3**(D)

CAPÍTULO 40

Rickettsia, *Ehrlichia*, *Coxiella* y *Bartonella*

Las rickettsias son bacterias gramnegativas, intracelulares, que en fecha reciente se clasificaron en tres phyla: *Rickettsia*, *Ehrlichia* y *Coxiella*. Son las causas de las fiebres manchadas, tifo y enfermedades similares; un microorganismo relacionado, que causa tifo de los matorrales, fue renombrado *Orientia tsutsugamushi*. Las bacterias del género *Ehrlichia* son diferentes de las verdaderas rickettsias y tienen cuatro géneros, de los cuales los más importantes incluyen *Ehrlichia* y *Anaplasma*. *Coxiella burnetii* es la causa de la fiebre Q. *Bartonella* son bacterias similares pero no son miembros de la misma familia taxonómica. Todos son bacilos gramnegativos y todas, con excepción de *Bartonella,* son patógenos intracelulares estrictos. El reservorio son animales y, con la excepción de *R. prowazekii*, la causa de tifo epidémico, son patógenos de animales que afectan a seres humanos sólo de manera incidental. Casi todas las infecciones son transmitidas por vectores artrópodos. La enfermedad por lo común se manifiesta con fiebre y a menudo con vasculitis. Las infecciones más comunes son las diversas fiebres manchadas que se encuentran en todo el mundo.

Parásitos intracelulares obligados

RICKETTSIA

Bacteriología

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las rickettsias son cocobacilos pequeños, intracelulares que a menudo poseen un tabique transverso entre dos bacilos, lo que refleja su división por fisión binaria. A menudo no miden más de 0.3 a 0.5 μm. La reacción de Gram es negativa, pero por lo común captan mal los colorantes bacterianos habituales y se demuestra mejor su presencia por medio de técnicas de inmunofluorescencia específica. La morfología ultraestructural es muy similar a la de otras bacterias gramnegativas, lo que incluye una envoltura celular del tipo de las gramnegativas, ribosomas y cuerpos nucleares. Desde el punto de vista químico, la pared celular contiene lipopolisacáridos y al menos dos proteínas grandes en la membrana externa, así como peptidoglucano. Las proteínas de la membrana externa se extienden a la superficie celular, donde se encuentran presentes en cantidades más abundantes.

Cocobacilos gramnegativos pequeños, que se tiñen mejor con técnicas de inmunofluorescencia

En su superficie se encuentran abundantes proteínas de membrana externa

CRECIMIENTO Y METABOLISMO

Las rickettsias crecen libremente en el citoplasma de células eucariotas, donde presentan una adaptación notable, a diferencia de *Ehrlichia* y *Coxiella*, que se replican en vacuolas citoplásmicas. Las rickettsias crecen sólo en células hospedadoras vivas, como los cultivos de embrión de pollo. La infección de la célula hospedadora inicia por la inducción de un proceso de endocitosis, que es muy similar a la fagocitosis, pero que requiere el consumo de energía por parte de *Rickettsia*. La penetración de las células infectadas parece facilitarse por la producción de una fosfolipasa de rickettsias. El microorganismo escapa del fagosoma o de la vacuola endocítica para alcanzar el citoplasma, tal vez con la ayuda de una fosfolipasa. El crecimiento intracitoplásmico finalmente produce destrucción celular. El tiempo estimado de generación de las rickettsias es mucho más prolongado que el de bacterias como *Escherichia coli*, pero es más rápido que el de *Mycobacterium tuberculosis*.

Crecen en el citoplasma después de la endocitosis inducida

Crecimiento lento en comparación con la mayor parte de las bacterias

El parasitismo intracelular obligado de las rickettsias tiene varias características interesantes. No sobrevive fuera de la célula, lo que aparentemente está relacionado con las necesidades de cofactores nucleotídicos (coenzima A, dinucleótido de nicotinamida de adenina) y trifosfato de adenosina (ATP). Fuera de la célula hospedadora, las rickettsias interrumpen su actividad metabólica pero pierden proteínas, ácidos nucleicos y moléculas esenciales pequeñas. Esta inestabilidad conduce a la pérdida rápida de infectividad porque la penetración de otras células requiere de energía. En resumen, las rickettsias tienen capacidades metabólicas de otras bacterias, pero comparten algunos elementos esenciales con las células hospedadoras para el crecimiento adecuado y, por tanto, no sobreviven bien en el ambiente.

Para la supervivencia se requieren cofactores exógenos y ATP

Las rickettsias pierden su infectividad con rapidez fuera de la célula hospedadora

Enfermedades por rickettsias

CÁPSULA CLÍNICA

El ejemplo clásico de enfermedad por rickettsias es el tifo epidémico, pero la rickettsiosis más importante año con año es la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF). Ambos tipos de enfermedad por rickettsias se caracterizan por fiebre, exantema y mialgias/miositis. En el caso de la RMSF, el exantema aparece en primer lugar en las palmas de las manos y plantas de los pies, muñecas y tobillos y más tarde migra en distribución centrípeta; en el tifo epidémico, el exantema inicia en el tronco y se disemina a las extremidades para viajar en dirección opuesta. Ambas enfermedades pueden ser letales como consecuencia de colapso vascular grave. También hay diferencias en cuanto los vectores; para la RMSF el vector es una garrapata en tanto que para el tifo epidémico es un piojo.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

La mayor parte de las rickettsias son reservorios animales y se diseminan por insectos vectores, que son componentes prominentes del ciclo vital (**cuadro 40-1**). Las infecciones por rickettsias de humanos por lo común ocasionan enfermedad clínica. Las rickettsias tienen tropismo para el endotelio vascular, y la lesión patológica primaria es una vasculitis en la cual las rickettsias se multiplican en las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos de pequeño calibre (**figura 40-1**). Las áreas focales de proliferación endotelial e infiltración perivascular ocasionan trombosis y fuga de eritrocitos a los tejidos circundantes, lo que explica las lesiones cutáneas y las lesiones petequiales. Las lesiones vasculares ocurren en todo el cuerpo, dando origen a manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Son más obvias y evidentes en la piel, pero más graves en las glándulas suprarrenales. En animales se ha demostrado un choque similar al producido por endotoxinas con la inyección de rickettsias enteras, pero se desconoce la naturaleza y la participación de cualquier toxina en la enfermedad en personas.

Infección del endotelio vascular con vasculitis y trombosis resultantes

Múltiples lesiones vasculares, lo que incluye a las glándulas suprarrenales

DIAGNÓSTICO

El cultivo de rickettsias es difícil y peligroso. Su aislamiento en huevos fértiles o en células cultivadas por lo general sólo se intenta en centros de referencia con infraestructura especial y personal capacitado en la manipulación de estos microorganismos. Por esta razón, las pruebas serológicas son el método ideal para el diagnóstico específico. Se han desarrollado varios sistemas de pruebas que utilizan antígenos específicos de rickettsias, de los cuales el método que por lo general es más sensible y específico son los anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA, *indirect fluorescent antibody*). La prueba sólo está disponible en laboratorios de referencia. Para el diagnóstico rápido pueden utilizarse análisis de biopsia de lesiones cutáneas por inmunofluorescencia o métodos inmunoenzimáticos para detectar antígenos. ::: IFA, pág. 55 (figura 4-6)

Es peligroso el cultivo *in vitro*

Los métodos de IFA suelen emplearse para el diagnóstico serológico

Rickettsiosis: aspectos clínicos

GRUPO DE ENFERMEDADES DE FIEBRE MANCHADA

La rickettsiosis más importante en EUA es la RMSF, que es causada por *Rickettsia rickettsii*. Varias rickettsiosis diferentes a la fiebre manchada se encuentran en otras partes del mundo (cuadro 40-1); el nombre a menudo indica la localidad (p. ej., fiebre manchada del Mediterráneo, fiebre de Marsella). Son causadas por bacterias del género *Rickettsia* con relación serológica, pero diferentes de *R. rickettsii* (p. ej., *R. conorii, R. africae*, etc.). Otra fiebre manchada menos grave, la rickettsiosis exantemática, también se presenta en EUA.

En todo el mundo ocurren muchas rickettsiosis transmitidas por garrapata

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas

Es una enfermedad febril aguda que ocurre en asociación con exposición residencial y recreativa a regiones boscosas donde existen garrapatas infectadas. La enfermedad se acompaña de una tasa significativa de mortalidad si no se da tratamiento (25%).

Epidemiología

R. rickettsii es sobre todo un parásito de las garrapatas. En la región occidental de EUA, la garrapata de los bosques (*Dermacentor andersoni*) es el principal vector. En la región oriental del país estadounidense, la garrapata del perro (*Dermacentor variabilis*) es el portador natural y el vector de la enfermedad, en tanto que en el Medio Oeste y en la región suroccidental el vector es *Amblyomma americanum*. En fechas recientes, otra garrapata del perro, *Rhipicephalus sanguineus*, también se ha implicado en casos que se presentan en la región rural del este de Arizona. *R. rickettsii* no mata al artrópodo hospedador, de forma que el parásito pasa a través de interminables generaciones de garrapatas por diseminación transovárica. Las hembras adultas requieren alimentarse de sangre para depositar sus huevecillos y de esta forma pueden transmitir la enfermedad. Se ha observado que las garrapatas adultas infectadas sobreviven hasta cuatro años sin alimentarse.

Las garrapatas se infectan de manera natural

La diseminación transovárica perpetúa la infección de las garrapatas

R. rickettsii se encuentra en todo el Continente Americano. En EUA ocurren casi 500 casos por año, con una tasa de ataque más elevada en los estados de la costa del Atlántico (**figura 40-2**). Más de dos terceras partes de los casos ocurren en niños menores de 15 años de edad. La enfermedad por lo general se observa entre abril y septiembre, porque se incrementa la exposición a las garrapatas. En casi 70% de los casos puede encontrarse el antecedente de una picadura por garrapata.

La mayor parte de los casos ocurren en niños

CUADRO 40-1 Ejemplos de rickettsias patógenas

			CYCLO ZOONÓTICO	
ENFERMEDAD	**MICROORGANISMO**	**DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA MÁS COMÚN**	**VECTOR**	**RESERVORIO**
Grupo de enfermedades de fiebre manchada; fiebre manchada de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	Continente Americano y sudamérica	Garrapata	Roedores, perros
Rickettsiosis exantemática	*Rickettsia akari*	Todo el mundo	Ácaro	Ratón
Otras fiebres manchadas	*Rickettsia conorii, R. africae, R. australis, etc.*	Todo el mundo	Garrapata	Roedores, perros
Grupo de enfermedades de tifo epidémico	*Rickettsia prowazekii*	Todo el mundo	Piojo del cuerpo	Humanos
Tifo murino	*Rickettsia typhi*	Todo el mundo	Pulga	Roedores, en especial ratas
Tifo de los matorrales	*Orientia tsutsugamushi*	Lejano Oriente, China, India	Larvas de ácaro (niguas)	
Fiebre Q	*Coxiella burnetii*	Todo el mundo	Ninguno*	Ovejas, chivos, otros animales con pezuñas, gatos, perros
Fiebre de las trincheras	*Bartonella quintana*	Todo el mundo	Piojo del cuerpo	Seres humanos
Enfermedad por arañazo de gato	*Bartonella henselae*	Todo el mundo	Gato-gato por medio de pulgas	Gato
Fiebre de Oroya; verruga peruana	*Bartonella bacilliformis*	Sudamérica	Jején	
Erliquiosis humana	*Ehrlichia chaffeensis*	Estados Unidos	Garrapata	Ciervo
	Anaplasma phagocytophila	Estados Unidos, Europa, Asia	Garrapata	Ciervo
	E. ewingii, Neorickettsia	Japón		Perro
	Wohlbachia			Filarias

* Transmisión por inhalación de aerosoles infectados.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación entre la picadura de garrapata y el inicio de la enfermedad suele ser de 6 a 7 días, pero en ocasiones va de 2 días a 2 semanas. Las principales características clínicas incluyen fiebre, cefalea, exantema, toxicidad, confusión mental y mialgias. La característica más notable de la enfermedad es el exantema, pero éste no se presenta hasta en 33% de los casos. El exantema por lo común se desarrolla en el segundo o tercer día de la enfermedad en forma de máculas eritematosas pequeñas que rápidamente se tornan petequiales (**figura 40-3**). Las lesiones aparecen al inicio en muñecas y tobillos y se diseminan sobre las extremidades hacia el tronco en unas cuantas horas. Una característica diagnóstica de RMSF es la aparición frecuente de exantema en palmas de las manos y plantas de los pies, un dato que no suele observarse en erupciones maculopapulares relacionadas con otras infecciones, lo que incluye el tifo. El dolor muscular, en especial en los músculos gemelos, es característico de la enfermedad y puede ser intenso. Sin tratamiento o en ocasiones a pesar del mismo, pueden sobrevenir complicaciones como coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia, encefalitis, colapso vascular e insuficiencia cardiaca y renal.

El periodo de incubación es de 2 a 14 días después de la picadura de la garrapata

El exantema se disemina desde las extremidades hasta el tronco y a menudo afecta palmas de manos y plantas de los pies

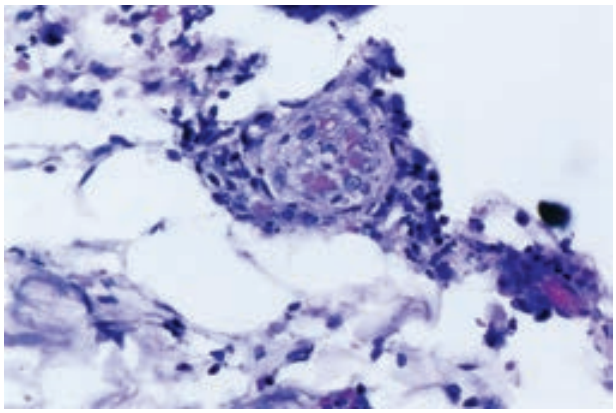


FIGURA 40-1. Vasculitis por *Rickettsia*. Las células endoteliales de este vaso de pequeño calibre en la piel se encuentran edematizadas y lesionadas por la infección por *Rickettsia typhi*. Observe el infiltrado linfocítico perivascular. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Diagnóstico

Las pruebas serológicas son el método diagnóstico primario, aunque a menudo es difícil establecer el diagnóstico de RMSF en etapas

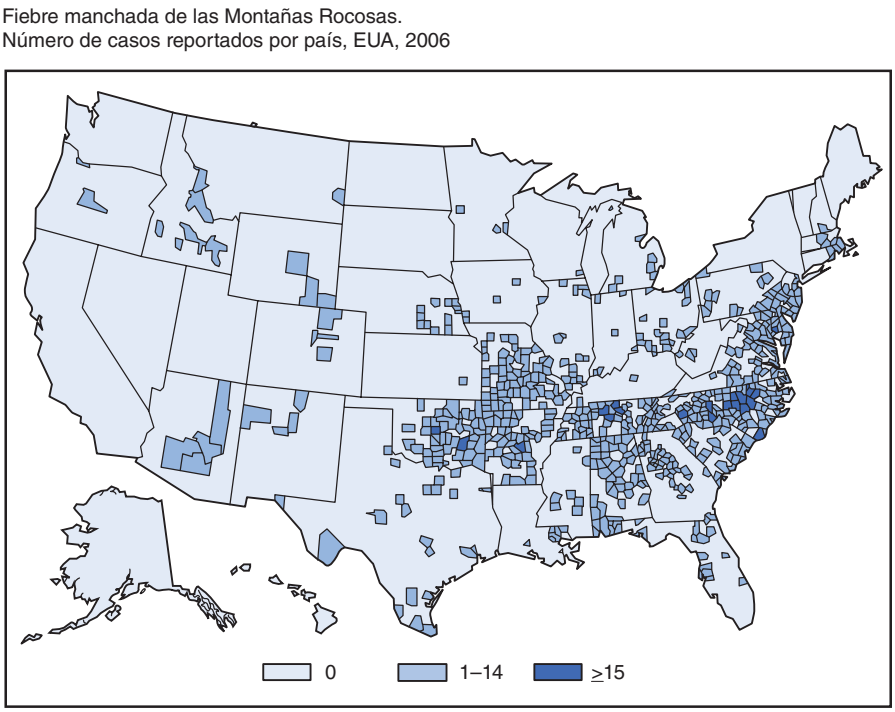


FIGURA 40-2. Distribución de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Número y distribución de casos en EUA en 2006. (Reimpresa con autorización de Centers for Disease Control and Prevention. Summary of Notifiable Diseases, *MMWR* 2008; 55(53):63.).

tempranas de la enfermedad. Sin embargo, los anticuerpos pueden aparecer en el sexto o séptimo día de la enfermedad; un incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos en suero en la etapa aguda en comparación con la convalecencia permite establecer el diagnóstico. Las biopsias de lesiones cutáneas pueden teñirse con anticuerpos inmunofluorescentes específicos para proporcionar confirmación rápida del diagnóstico. Más a menudo debe iniciarse tratamiento específico sólo con base en los signos y síntomas clínicos así como en consideraciones epidemiológicas.

FIGURA 40-3. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. El exantema inicia en brazos y piernas y se disemina en dirección central. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

El incremento de los títulos de anticuerpos o DFA de biopsia cutánea confirma el diagnóstico

El tratamiento debe iniciarse de manera precoz con base en consideraciones clínicas y epidemiológicas

Tratamiento

La antibioticoterapia apropiada es muy eficaz si se administra durante la primera semana de la enfermedad. Si se retrasa hacia la segunda semana o cuando existe un proceso patológico como coagulación intravascular diseminada, el tratamiento es mucho menos eficaz. El antibiótico preferido es la doxiciclina. Las sulfonamidas pueden empeorar la enfermedad y, por tanto, están contraindicadas. Antes de contar con tratamiento específico, la tasa de mortalidad relacionada con RMSF era cercana a 25%. El tratamiento ha reducido estas cifras a casi 5 a 7%. Ocurre la muerte sobre todo en pacientes en quienes se retrasó el diagnóstico y tratamiento hasta la segunda semana de la enfermedad.

El tratamiento durante la primera semana es más eficaz

La doxiciclina es el tratamiento preferido

Prevención

El método principal para la prevención de RMSF es evitar o reducir el contacto con garrapatas. La eliminación frecuente de garrapatas en áreas infestadas por dichos insectos es de gran importancia, porque las garrapatas por lo general deben alimentarse 6 h o más antes de transmitir la enfermedad. Las muestras de garrapatas en los estados de Carolina del Norte y del Sur han mostrado infección en casi 5% de la muestra. Se han desarrollado vacunas de bacterias muertas preparadas a partir de garrapatas infectadas o bien de rickettsias cultivadas en embriones de pollo, pero hasta la fecha no se ha autorizado su uso clínico.

La eliminación frecuente de garrapatas, evitar el contacto y el uso de ropa protectora son factores importantes en la prevención

Rickettsiosis exantemática

Este trastorno se identificó por primera vez en la ciudad de Nueva York en 1946, donde continúan ocurriendo un promedio de cinco casos por año. Se ha reportado en otras ciudades estadounidenses y en Europa occidental, Corea y Sudáfrica. Es una rickettsiosis benigna causada por *Rickettsia akari* y transmitida por un ácaro de roedor. Las características distintivas de la enfermedad incluyen una costra en el sitio de la picadura y exantema vesicular. Los ratones domésticos y otros roedores semidomésticos son los reservorios primarios. Las personas adquieren la infección cuando el ácaro busca un hospedador alternativo.

Enfermedad benigna transmitida por ácaros de roedores

La rickettsiosis exantemática es una enfermedad difásica. La primera fase es una lesión local en el sitio de la picadura, que inicia como una lesión papulovesicular y que da origen a una costra negruzca en el término de 3 a 5 días. Aparecen síntomas generales y fiebre conforme se disemina el microorganismo. La segunda fase de la enfermedad es un exantema difuso con distribución aleatoria en el cuerpo, que al igual que las lesiones locales, se transforma en vesiculares y continúa a la formación de costra. No obstante, el exantema no se presenta en palmas de las manos o plantas de los pies. La rickettsiosis exantemática cede en forma espontánea en el término de una semana y no se han reportado muertes. El tratamiento con doxiciclina acorta la evolución de la enfermedad a uno o dos días.

Costra local seguida por la aparición de fiebre y exantema vesicular
Tratamiento con doxiciclina

GRUPO DE ENFERMEDADES DE TIFO

Tifo epidémico transmitido por piojo

El tifo epidémico transmitido por piojo es causado por *Rickettsia prowazekii*, que se transmite a los humanos a través del piojo del cuerpo. Desde el punto de vista histórico, ha aparecido durante tiempos de miseria (conflictos armados, hambrunas), lo que crea condiciones favorables para la proliferación del piojo del cuerpo en humanos (hacinamiento, baños poco frecuentes). Es la única rickettsiosis que ocurre en forma epidémica. En algunas regiones de África, Latinoamérica, Rusia, EUA y Francia persisten focos de tifo. En los últimos países, la población en condición de calle es un foco. El tifo epidémico no se ha observado en EUA desde hace más de 50 años. *R. prowazekii* se ha recuperado de ardillas voladoras y de sus ectoparásitos en el sudeste estadounidense y en dichas regiones han ocurrido unos cuantos casos de tifo selvático.

Enfermedad grave transmitida por garrapatas ocasionada por *R. prowazekii*
Foco endémico en la población de desamparados

La cadena de transmisión del tifo epidémico inicia con la circulación de *R. prowazekii* en la sangre de pacientes durante una infección febril aguda. El piojo del cuerpo humano se infecta durante una de sus frecuentes alimentaciones de sangre y después de 5 a 10 días de incubación elimina grandes cantidades de rickettsias en heces. Como el piojo defeca mientras se alimenta, el microorganismo puede depositarse en los sitios de picadura cuando el hospedador se rasca en el sitio de la lesión. Las heces secas del piojo también son infecciosas a través de las mucosas ocular o respiratoria. El piojo muere por la infección en 1 a 3 semanas y las rickettsias no se transmiten por vía transovárica.

La infección incluye la alimentación y defecación por el piojo

La fiebre, cefalea y exantema inician una a dos semanas después de la picadura. En 20 a 80% de los pacientes ocurre un exantema maculopapular que aparece en primer lugar en el tronco y más tarde se disemina con distribución centrífuga a las extremidades, un patrón opuesto al de RMSF. La cefalea, malestar y mialgias son componentes prominentes de la enfermedad. Las complicaciones incluyen miocarditis y disfunción del sistema nervioso central. En la enfermedad no tratada, la tasa de letalidad se incrementa con la edad desde 10 a 60%. La prueba diagnóstica preferida son los estudios serológicos, pero el tratamiento debe iniciarse de inmediato con base en la sospecha clínica. El tratamiento con doxiciclina es eficaz. El control de los piojos es el mejor método de prevención que es de particular importancia para controlar la epidemia. No se dispone de vacuna eficaz.

Fiebre, cefalea y exantema; se acompaña de alta tasa de mortalidad
El control de los piojos es una medida de prevención primaria

Tifo endémico (murino)

El tifo endémico o murino es causado por *Rickettsia typhi* y se transmite a los humanos a través de la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*). La enfermedad en seres humanos es incidental con respecto a la transmisión natural de la enfermedad en roedores urbanos, actuando como reservorio. La enfermedad se presenta en todo el mundo, pero sólo se han reportado 50 a 100 casos de tifo murino en EUA cada año. Esto por lo común ocurre en la costa oriental de Texas y en el sur de California.

Se transmite por la pulga de la rata

La patogenia es similar a la del tifo transmitido por piojo, pero los antecedentes incluyen la exposición a ratas, pulga de la rata o ambos. Las pulgas defecan cuando se alimentan con sangre, y las heces infectadas se ponen en contacto a través del sitio de la picadura. Después de un periodo de incubación de una a dos semanas, la enfermedad se manifiesta con cefalea, mialgias y fiebre. El exantema es de tipo maculopapular, no petequial; inicia en el tronco y más tarde se disemina hacia las extremidades en una forma similar a la del tifo. *R. typhi* y *R. prowazekii* comparten antígenos y, por tanto, no pueden diferenciarse las dos enfermedades con base en pruebas serológicas. En el paciente no tratado la fiebre puede durar 12 a 14 días. Con tratamiento con doxiciclina la evolución se reduce a 2 o 3 días. La mortalidad y las complicaciones son poco comunes, incluso si la enfermedad no se trata.

Similar al tifo, pero menos grave
R. typhi comparte antígenos con *R. prowazekii*

Tifo de los matorrales

El tifo de los matorrales se encuentra de manera predominante en el Lejano Oriente, China e India. El microorganismo causal es *Orientia tsutsugamushi*, una *Rickettsia*. Los ácaros que infestan a los roedores son los reservorios y vectores y transmiten *Rickettsia* a su progenie a través de huevecillos infectados. Los humanos son infestados por los ácaros cuando pasan cerca de arbustos o de árboles bajos. Las larvas de ácaro (niguas) depositan rickettsias conforme se alimentan.

El tifo de los matorrales se transmite por larvas de ácaros de roedores (niguas)

La lesión inicial típica es una costra necrótica en el sitio de la picadura en las extremidades, lo que aparece en 50 a 80% de los casos. La fiebre se incrementa con lentitud en la primera semana, y

en ocasiones alcanza 40.5 °C. Más tarde aparecen cefalea, exantema y linfadenopatía generalizada.
Costra local seguida de fiebre, cefalea, exantema y linfadenopatía

El exantema maculopapular aparece casi cinco días después y es más efímero que el que aparece en el tifo murino o transmitido por piojos; pueden observarse hepatosplenomegalia y conjuntivitis. El diagnóstico específico requiere de una respuesta serológica utilizando prueba de IFA o reacción en cadena de polimerasa (PCR) en sangre o en tejido de biopsia. El pronóstico es bueno con el tratamiento con doxiciclina, pero la tasa de mortalidad de pacientes no tratados es de hasta 30%.
El diagnóstico serológico se establece con IFA

COXIELLA

Bacteriología

Coxiella burnetii es una bacteria gramnegativa que causa **fiebre Q** y que tiene características morfológicas similares a las de las rickettsias, pero difiere en cuanto su composición de DNA y en otras características. Se ha observado variación de fase de los polisacáridos de superficie en respuesta a condiciones ambientales, lo que está relacionado con su virulencia. El microorganismo es captado en las células hospedadoras por un proceso fagocítico que, a diferencia de las rickettsias, no implica consumo de energía por el parásito. Se multiplica en el fagolisosoma principalmente porque se adapta al crecimiento con pH bajo y resiste la actividad de enzimas lisosómicas. *C. burnetii* es mucho más resistente a la desecación y otras condiciones ambientales que las rickettsias, lo que explica de manera sustancial su capacidad para producir infección por vía respiratoria. ::: fagolisosoma, pág. 21
Se multiplica en el fagolisosoma
Resistente a la desecación

Infección por *Coxiella*: fiebre Q

La fiebre Q es una zoonosis transmitida por animales a humanos mediante inhalación más que por picaduras a través de artrópodos. Su distribución es mundial entre una amplia gama de mamíferos, de los cuales el ganado, ovejas y cabras son los más relacionados con la transmisión a humanos. C. *burnetii* crece particularmente bien en tejido placentario, alcanzando cifras elevadas (>10^{10} por gramo), y al momento del parto contamina la tierra y fomites, donde sobrevive por años. La fiebre Q ocurre en personas expuestas a animales infectados o sus productos, en particular granjeros, veterinarios y trabajadores de rastros. Otro campo de alto riesgo es la investigación en animales en instituciones que no proporcionan protección adecuada para el personal. La infección en todas estas circunstancias parece ser consecuencia de inhalación, que puede ocurrir a cierta distancia del sitio donde se generaron los aerosoles infecciosos. La infección también puede ocurrir por la ingestión de productos animales como leche no pasteurizada.
La trasmisión por lo común ocurre por inhalación; en ocasiones por ingestión
Exposición ocupacional en rastros y en instalaciones de investigación

Fiebre Q: aspectos clínicos

C. *burnetii* tiene preferencia por el aparato reticuloendotelial, pero poco se sabe con respecto a la anatomía patológica, porque son poco comunes los casos letales. Al igual que en el ganado, la mayor parte de las infecciones en humanos cursan asintomáticas. Cuando son evidentes en la clínica, la fiebre Q por lo común inicia casi 20 días después de la inhalación con inicio súbito con fiebre, escalofríos y cefalea. Puede o no presentarse tos seca por accesos y neumonía intersticial en placas. No hay exantema; son poco comunes la hepatosplenomegalia y las anomalías en las pruebas de función hepática, así como las complicaciones como miocarditis, pericarditis y encefalitis. La infección crónica también es poco común, pero es de particular importancia cuando adquiere la forma de endocarditis. Hay evidencia de que las cepas relacionadas con endocarditis constituyen un subgrupo antigénico de C. *burnetii*.
Infección sistémica sin exantema
Pueden ocurrir neumonía y endocarditis

El diagnóstico de fiebre Q por lo general se establece al demostrar títulos altos o en incremento de los anticuerpos contra antígenos de la fiebre Q por fijación de complemento, IFA o procedimientos de inmunoanálisis enzimático. La mayor parte de las infecciones se resuelven de manera espontánea, pero se cree que el tratamiento con doxiciclina acorta la evolución de la fiebre y reduce el riesgo de infección crónica. Se ha demostrado que las vacunas estimulan la producción de anticuerpos, y algunos estudios sugieren un efecto protector para trabajadores con exposición intensa.
El diagnóstico es serológico

EHRLICHIA

El género *Ehrlichia* incluye varias especies de bacterias relacionadas con leucocitos que causan enfermedad en seres humanos. En EUA, dos géneros son las causas principales de dos enfermedades distintas: erliquiosis monocítica humana (HME, *human monocytic ehrlichiosis*) ocasionada por *Ehrlichia chaffeensis* y la anaplasmosis granulocitotrópica humana (HGA) causada por *Anaplasma phagocytophilum*. Las infecciones por *E. chaffeensis* tienden a ocurrir en el sureste y Medio Oeste de EUA, y HGA tiende a presentarse más en los estados del norte de dicho país con distribución muy similar a la que se observa para la enfermedad de Lyme. También se ha reportado en otras regiones del mundo, lo que incluye Asia y Europa. HGA es la forma predominante de erliquiosis y es la segunda infección transmitida por garrapatas, sólo después de la enfermedad de Lyme, en EUA. HME es transmitida por la garrapata del ciervo; el ciervo de cola blanca es el reservorio animal. HGA se transmite por garrapatas del género *Ixodes*, como ocurre para la enfermedad de Lyme y el reservorio animal son mamíferos pequeños (p. ej., ratones, ratas, ratón de campo). Las manifestaciones clínicas son muy similares a las de RMSF pero los exantemas se observan con menos frecuencia. El cuadro 40-1 muestra otras erliquiosis. ::: enfermedad de Lyme, pág. 502
Transmitida por garrapata y relacionada con leucocitos

En ocasiones el diagnóstico de erliquiosis puede sugerirse por observación de inclusiones intracitoplásmicas características de

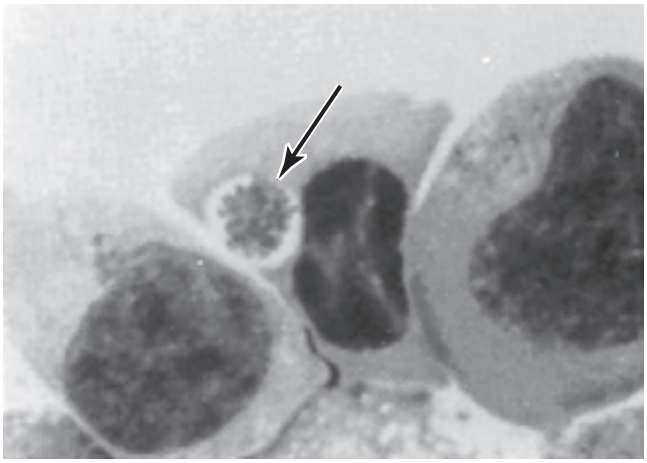


FIGURA 40-4. Inclusiones de *Ehrlichia*. Células mononucleares en el líquido cefalorraquídeo que contienen inclusiones intracitoplásmicas de *Ehrlichia.* (Reimpresa con autorización de Dunn BE, Monson TP, Dumler JS, *et al*. Identification of *Ehrlichia chaffeensis morulae* in cerebrospinal fluid mononuclear cells. *J Clin Microbiol* 1992;30:2207–2210.)

erliquiosis (mórulas) en granulocitos (HGA) o en células mononucleares (HME) (**figura 40-4**). El diagnóstico por lo general se establece por medios serológicos con un incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos IFA o de títulos ≥ 1:64 para el antígeno específico. Estas pruebas requieren la colaboración de laboratorios especializados. Otra prueba diagnóstica para la detección de DNA de *Ehrlichia* es PCR. Los datos en los exámenes de laboratorio que sugieren erliquiosis humana incluyen disminución del recuento de leucocitos, trombocitopenia, anemia, así como alteración de las pruebas de función hepática y renal. La doxiciclina es el fármaco preferido para la erliquiosis. El riesgo de infección puede reducirse al evitar regiones boscosas y picaduras por garrapata.

Inclusiones intracitoplásmicas (mórulas) en monocitos o granulocitos

El tratamiento consiste en doxiciclina

BARTONELLA

Las bacterias del género *Bartonella* difieren de las rickettsias porque pueden cultivarse en medios artificiales. Al realizar la comparación de la fracción ribosómica 16s, en realidad tienen relación más estrecha con *Brucella* que con rickettsias. *Bartonella quintana* es la especie mejor conocida de este género y causa la **fiebre de las trincheras**, una enfermedad con distribución mundial. El nombre deriva de su importancia en las trincheras durante la Primera Guerra Mundial. La enfermedad tiene un reservorio en el humano y su vector es el piojo del cuerpo. La mayor parte de los casos son leves o cursan asintomáticos. Cuando producen síntomas, el paciente tiene inicio súbito con escalofríos, cefalea, fiebre recurrente y exantema maculopapular en el tronco y abdomen. La enfermedad puede durar 4 a 5 días y puede recurrir en episodios de 4 a 5 días o bien, persistir de manera ininterrumpida hasta por seis semanas. Se sospecha en la enfermedad por el antecedente de contacto con piojos. En fechas más recientes se han descrito casos de bacteriemia y endocarditis por *B. quintana* en varones alcohólicos desamparados tanto en Francia como en EUA. El diagnóstico puede establecerse al cultivar el microorganismo en medios especiales de agar para demostrar seroconversión.

B. quintana causa fiebre de las trincheras; también se relaciona con alcoholismo

B. bacilliformis es un microorganismo relacionado y es la causa de fiebre aguda de Oroya, que constituye la fase crónica de la "verruga peruana". Las infecciones con este microorganismo se observan sólo en Sudamérica en altitudes intermedias, lo que tiene relación con la distribución del jején que actúa como vector.

B. henselae es otra bacteria de este género que se asocia con diversas enfermedades, de las cuales la más común es la **enfermedad por arañazo de gato**, que es una linfadenitis febril con sintomatología sistémica que en ocasiones persiste por semanas o meses. Cada año ocurren en EUA casi 25 000 nuevos casos. Al parecer la enfermedad se transmite por mordedura o arañazo de gato y quizá por las picaduras de las pulgas de gato. Las manifestaciones incluyen exantemas cutáneos, conjuntivitis, encefalitis y fiebre prolongada. En ocasiones también se han observado retinitis, endocarditis y lesiones granulomatosas o supurativas hepatosplénicas y óseas. *B. henselae* se ha aislado directamente de la sangre de gatos, aunque éstos no parezcan estar enfermos. También se ha aislado de sangre, ganglios linfáticos y otros materiales obtenidos de seres humanos con el uso de medios de cultivo especiales. En ocasiones puede demostrarse directamente la presencia de microorganismo en tejidos infectados utilizando la tinción de impregnación argéntica de Warthin-Starry. El método primario para el diagnóstico consiste en la respuesta serológica a los antígenos de *B. henselae*. La azitromicina o eritromicina pueden reducir la duración de las adenomegalias y de los síntomas.

La enfermedad por arañazo de gato es común en niños

La linfadenitis persistente es un dato habitual

La angiomatosis bacilar es una enfermedad proliferativa de los vasos sanguíneos de pequeño calibre de la piel y vísceras que se observa en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en otros hospedadores con inmunodepresión; dicha angiomatosis se ha relacionado con *Bartonella* mediante el empleo de métodos moleculares. Se utilizó PCR para amplificar fragmentos génicos de RNA ribosómico directamente de muestras de tejidos. Se han cultivado *B. henselae* y *B. quintana* de pacientes con SIDA y angiomatosis bacilar. Otras enfermedades que se observan principalmente en individuos con SIDA, como la peliosis hepática y bacteriemia con fiebre, se han asociado con *B. henselae*. Las infecciones por *Bartonella* en individuos con SIDA y con otras enfermedades con inmunodepresión así como la bacteriemia observada en varones alcohólicos y desamparados, por lo general responden a tratamientos prolongados con eritromicina o doxiciclina. La endocarditis por *Bartonella* por lo común requiere sustitución valvular.

::: PCR, pág. 69

El SIDA y otros estados de inmunodepresión se relacionan con infecciones más graves y prolongadas

ESTUDIO DE CASO

FIEBRE Y EXANTEMA DESPUÉS DE PICADURA DE GARRAPATA

Una niña de seis años de edad proveniente de Carolina del Norte se encontraba sana, hasta que 10 días antes de su hospitalización se le retiró una garrapata del cuero cabelludo. Presentó dolor faríngeo, malestar general y febrícula ocho días después del retiro de la garrapata. Fue valorada por un pediatra cuando presentó exantema macular rosado que inició en las palmas y en las extremidades inferiores y se diseminó hasta cubrir la totalidad del cuerpo. El pediatra diagnosticó exantema viral. Un día antes de la hospitalización desarrolló púrpura, vómito, diarrea, mialgias y fiebre elevada. El día de la hospitalización fue llevada al servicio de urgencias por alteración del estado mental. La exploración física indicaba púrpura difusa con edema periorbitario, de manos y de pies, extremidades frías con pulsos débiles y hepatosplenomegalia. Los estudios de laboratorio revelaron: concentración de Na^+ 125 mmol/L, recuento plaquetario 26 000/mm^3, recuento de leucocitos 14 900/mm^3, de 8.8 g/L de hemoglobina y un notable incremento en los tiempos de coagulación. Se inició tratamiento con ampicilina y más tarde se intubó, pero falleció poco después de su envío a otro hospital.

PREGUNTAS

- ¿Cuáles son las características en la evolución de esta paciente que son de mayor utilidad?

A. Dolor faríngeo
B. Exantemas
C. Picadura por garrapata
D. Diarrea
E. Leucocitosis

- Para confirmar el diagnóstico de fiebre manchada de las Montañas Rocosas, ¿cuál sería el examen de laboratorio de mayor utilidad?

A. Cultivo
B. Tinción de Gram
C. Exámenes serológicos
D. Examen de campo oscuro

- La causa principal de los resultados adversos en esta paciente es el tropismo de *Rickettsia* para:

A. Piel
B. Leucocitos
C. Enterocitos
D. Músculo
E. Vasos sanguíneos

RESPUESTAS

1(C), **2**(C), **3**(E)

PARTE IV

Hongos patógenos

Kenneth J. Ryan

Naturaleza de los hongos **CAPÍTULO 41**

Patogenia de las infecciones micóticas **CAPÍTULO 42**

Fármacos antimicóticos y resistencia **CAPÍTULO 43**

Dermatofitos, *Sporothrix* y otros hongos superficiales y subcutáneos **CAPÍTULO 44**

Candida, Aspergillus, Pneumocystis y otros hongos oportunistas **CAPÍTULO 45**

Cryptococcus, Histoplasma, Coccidioides y otros hongos patógenos sistémicos **CAPÍTULO 46**

CAPÍTULO 41

Naturaleza de los hongos

Los hongos son una clase definida de microorganismos, la mayor parte de los cuales son formas de vida libre, que actúan como putrefactores en el ciclo energético. De las más de 200 000 especies conocidas, menos de 200 se han reportado como causantes de enfermedades en humanos. Estas enfermedades, conocidas como micosis, tienen características clínicas y microbiológicas singulares y se están incrementando en frecuencia en individuos con inmunodepresión.

MICOLOGÍA

Los hongos son células eucariotas con un nivel biológico de complejidad más elevado que las bacterias. Pueden ser unicelulares o sufrir diferenciación y ser multicelulares mediante el desarrollo de filamentos ramificados. Se reproducen por medios sexuales y asexuales. Las micosis varían en gran medida en cuanto a sus manifestaciones, pero tienden a ser subagudas o crónicas con evolución lenta y con recaídas. La enfermedad aguda, como aquella que es producida por muchos virus y bacterias, es poco común en infecciones micóticas.

La organización celular es eucariota

ESTRUCTURA

Las células micóticas tienen características típicas de eucariotas, lo que incluye la presencia de un núcleo con un nucléolo, membrana nuclear y cromosomas lineales **(figura 41-1)**. El citoplasma contiene un citoesqueleto con microfilamentos de actina y microtúbulos que contienen tubulina. También cuentan con ribosomas y organelos, como las mitocondrias, retículo endoplásmico y aparato de Golgi. Las células micóticas tienen una pared celular rígida externa a la membrana citoplásmica, cuya constitución química difiere de la observada en plantas y bacterias. Una diferencia importante con las células de mamíferos es que las membranas citoplásmicas están constituidas por esteroles. En hongos, el esterol dominante es el ergosterol, en tanto que en células de mamíferos es el colesterol. Los hongos por lo común se encuentran en un estado haploide, aunque se forma un núcleo diploide a través de fusión nuclear en el proceso de reproducción sexual.

Presencia de núcleo, mitocondria y retículo endoplásmico

La membrana celular está constituida por ergosterol, pero no por colesterol

La estructura química de la pared celular en los hongos es notablemente diferente de la observada en células bacterianas porque no contiene peptidoglucano, glicerol, ácido teicoico de ribitol, o lipopolisacáridos. En su lugar, los polisacáridos **manano**, **glucanos** y **quitina** se encuentran en estrecha asociación unos con otros y con proteínas estructurales **(figura 41-2)**. Las manoproteínas son polímeros de manosa (manano) que se encuentran en la superficie de la matriz estructural de la pared celular, donde se encuentran unidas a proteínas. Son los principales determinantes de la especificidad serológica por las variaciones en la composición y uniones de las cadenas laterales de polímeros. Los glucanos son polímeros de glucosilo, algunos de los cuales forman fibrillas que incrementan la fuerza de la pared de las células micóticas, a menudo en estrecha asociación con quitina. La quitina está compuesta de cadenas largas, no ramificadas, de poli-*N*-acetilglucosamina. Es inerte, insoluble y rígida y proporciona sostén estructural en una forma análoga a la quitina en los caparazones de los cangrejos o en la celulosa de las plantas. Es el principal componente de la pared celular de hongos filamentosos. En las levaduras, la quitina parece ser de la mayor importancia en la formación de tabiques cruzados y conductos a través de los cuales pasa el núcleo de la célula madre a la célula hija durante la división celular.

El manano de la pared celular se encuentra unido a proteínas de superficie

La quitina y los glucanos proporcionan rigidez a la pared celular

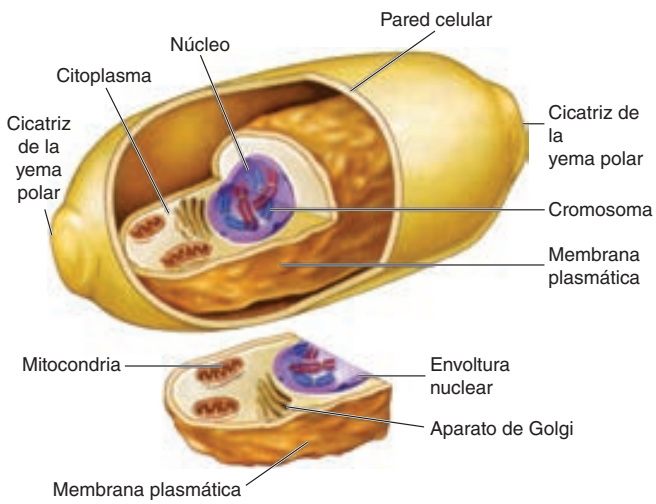


FIGURA 41-1. Célula de levadura, en la que se ilustra su pared celular y estructuras internas de una célula micótica eucariota. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.) *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

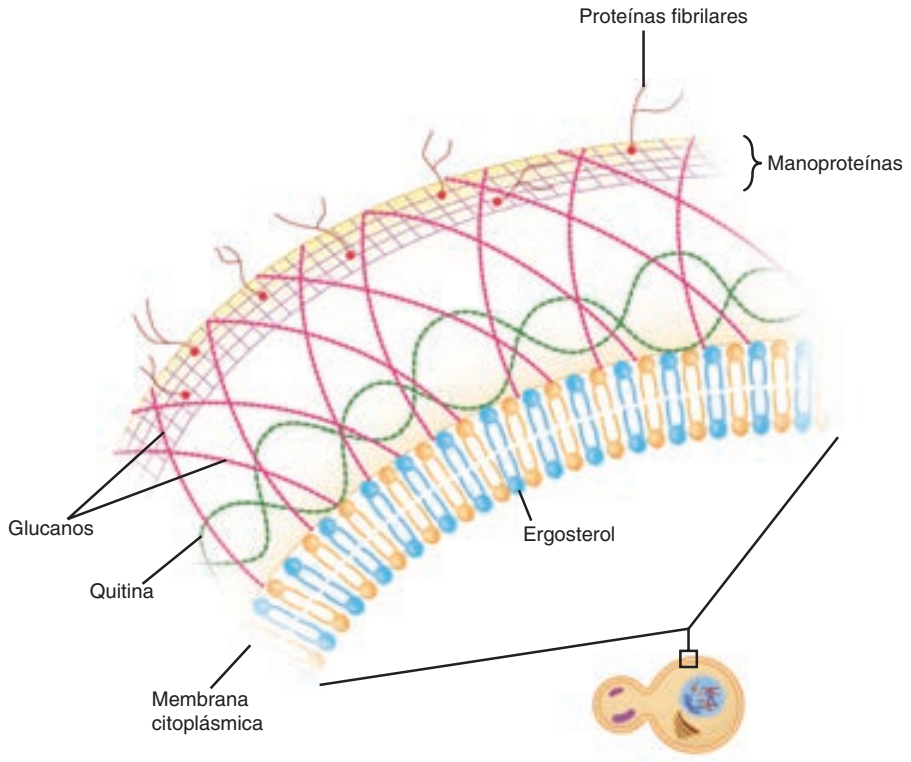


FIGURA 41-2. Pared celular de un hongo. Se muestra la superposición de elementos de manano, glucanos, quitina y elementos proteínicos. Las proteínas que forman complejos con el manano (manoproteínas) se extienden más allá de la pared celular.

METABOLISMO

El metabolismo de los hongos es heterótrofo, pues degradan sustratos orgánicos como fuente exógena de carbono. La diversidad metabólica es grande, pero la mayor parte de los hongos crecen sólo con fuentes de carbono orgánico y amonio o iones nitrato como fuente de nitrógeno. En esencia, los nutrientes para los hongos de vida libre se derivan de la descomposición de la materia orgánica. Una diferencia fundamental entre hongos y plantas es que los hongos carecen de cloroplastos y de mecanismos fotosintéticos productores de energía. En su mayor parte son aerobios estrictos, aunque algunos pueden crecer en condiciones anaerobias. Sólo unos pocos son anaerobios, ninguno de los cuales es patógeno para los seres humanos.

Su metabolismo es heterótrofo y utilizan la materia orgánica disponible

Carecen de mecanismos de fotosíntesis

REPRODUCCIÓN

Los hongos pueden reproducirse por procesos sexuales o asexuales. La forma asexual se denomina anamorfa y su elemento reproductor se llama **conidia**. La forma sexual se denomina teleomorfa y las estructuras de reproducción se denominan **esporas** (p. ej., ascosporas, zigosporas, basidiosporas). La reproducción asexual incluye la división mitótica del núcleo haploide con la producción asociada de conidias con forma de esporas por gemación o la separación de elementos de las hifas. En la reproducción sexual, los núcleos haploides de las células donadoras y receptoras se fusionan para formar un núcleo diploide, el cual se divide por meiosis clásica. Algunos de los cuatro núcleos haploides resultantes pueden ser recombinantes genéticos y pueden sufrir división adicional por mitosis. Participan estructuras complejas y altamente especializadas. Los estudios detallados de este proceso en hongos como *Neurospora crassa* han sido importantes para comprender los mecanismos genéticos celulares básicos.

La reproducción asexual da origen a conidias por mitosis

La meiosis da origen a esporas sexuales en estructuras especializadas

MORFOLOGÍA Y CRECIMIENTO MICÓTICOS

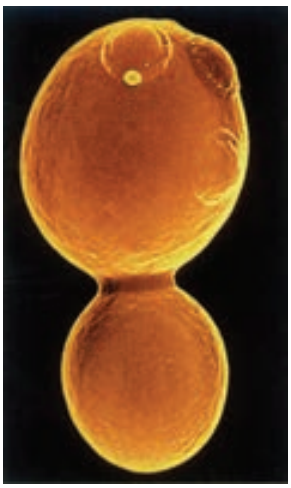
El tamaño de los hongos varía en forma notable. Una sola célula sin tabiques transversos puede variar desde el tamaño de una bacteria (2 a 4 μm) hasta una estructura visible a simple vista. La morfología de crecimiento varía desde las colonias que en forma superficial tienen un aspecto similar al de las bacterias hasta algunas de naturaleza más compleja, multicelulares, muy coloridas y de gran belleza. Los hongos son un ejemplo y pueden considerarse como una organización compleja de células que muestran diferenciación estructural.

Varían en tamaño desde el propio de una bacteria hasta hongos multicelulares

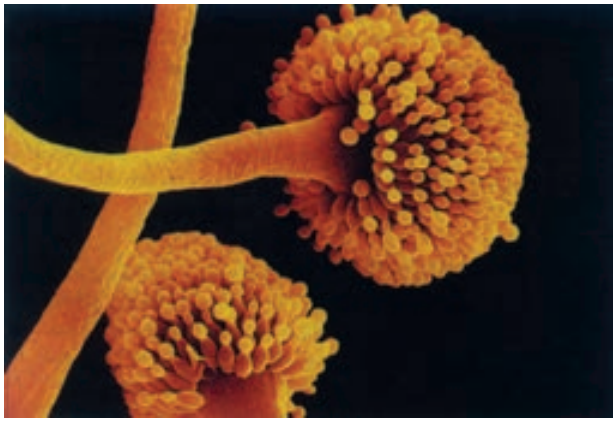
La **micología** es la ciencia dedicada al estudio de los hongos y cuenta con varios términos para describir los componentes morfológicos que constituyen estas estructuras. Puede limitarse el número de términos y conceptos que es necesario dominar al considerar sólo a los hongos de importancia médica y aceptar cierto grado de simplificación.

LEVADURAS Y MOHOS

El crecimiento inicial desde una sola célula puede seguir uno de dos diferentes cursos, levaduras o mohos **(figura 41-3A y B)**. La primera y la forma más simple es la formación de una yema, que se origi-



A. *Saccharomyces cerevisiae:* división por gemación



B

FIGURA 41-3. Formas de crecimiento de hongos en levadura y moho. A. Esta levadura de forma oval sufre gemación para dar origen a una blastoconidia. Las cicatrices por separación de otras blastoconidias se observan en otras partes de la célula. **B.** La formación de moho es muy variable. Aquí se muestra un tallo tubular denominado conidióforo, que se origina de una hifa (no se muestra), adquiriendo el aspecto de una "cabeza de medusa" de la conidia reproductora. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C. (eds.) *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

na de un progenitor redondeado u oblongo, que se contrae y forma una nueva célula, la cual se separa de la célula progenitora. Estas yemas se denominan **blastoconidias**, y los hongos que se reproducen de esta forma se conocen como **levaduras**. En los medios de cultivo en placa, las levaduras forman colonias similares a las de las bacterias. En líquidos son mucho más transportables que los mohos por su naturaleza unicelular.

Las levaduras producen blastoconidias por gemación

Los hongos también pueden crecer a través del desarrollo de **hifas**, que son extensiones de forma tubular de la célula con paredes gruesas, paralelas. Conforme se extienden las hifas, forman una masa entrelazada conocida como **micelio**. La mayor parte de los hongos forma **tabiques** en las hifas, que cruzan las paredes en forma perpendicular a la pared celular y dividen a las hifas en subunidades **(figura 41-4)**. Estos tabiques varían entre las especies y pueden contener poros y paredes incompletas que permiten el movimiento de nutrientes, organelos y del núcleo. Algunas especies no forman tabiques; forman hifas y micelios como una célula única y continua. En las hifas tabicadas y no tabicadas se observan múltiples núcleos, con flujo libre de citoplasma a lo largo de las hifas o entre éstas a través de poros en los tabiques. Una porción del micelio (micelio vegetativo) por lo común crece en un medio de cultivo o en un sustrato orgánico (p. ej., subsuelo) y actúa como la raíz de las plantas como recolector de nutrientes y de humedad. La superficie más visible de crecimiento puede asumir un aspecto esponjoso conforme el micelio se vuelve aéreo. Las paredes de la hifa son lo suficientemente rígidas para dar sostén a esta red extensa, entrelazada, que por lo común se denomina **moho**. Las hifas aéreas portan las estructuras reproductoras de esta clase de hongos. Algunos hongos forman estructuras denominadas **seudohifas**, que difieren de las hifas verdaderas porque tienen zonas de constricción con aspecto similar a una yema y con paredes celulares menos rígidas.

Los mohos producen hifas tabicadas o no tabicadas
El micelio vegetativo actúa como raíz
El micelio aéreo porta las conidias reproductoras o esporas
La seudohifas son menos rígidas

Las conidias reproductivas y esporas de los mohos y estructuras que las portan asumen una gran variedad de tamaños, formas y relaciones con la hifa progenitora, y la morfología y desarrollo de estas estructuras son la base primaria para la identificación de mohos de importancia médica. La estructura del micelio participa en la identificación, dependiendo de si las hifas son tabicadas o no tabicadas, pero las diferencias no son lo bastante distintivas para identificar o incluso sugerir una especie o género de hongo.

Para la identificación se utiliza la morfología de las conidias reproductoras y esporas

Las conidias formadas de manera exógena pueden originarse directamente de la hifa o de una estructura especial en forma de tallo, el **conidióforo** (fig. 41-3B). En ocasiones se utilizan términos como **macroconidia** y **microconidia** para indicar el tamaño y complejidad de estas conidias. Las conidias que se desarrollan en el interior de la hifa se denominan **clamidoconidia** o **artroconidia**. La clamidoconidia se vuelve más grande que la hifa misma; son estructuras redondeadas, de pared gruesa, que pueden ubicarse en el extremo terminal de la hifa o en su trayecto. Las artroconidias adquieren la forma y tamaño de unidades de hifa, pero se encuentran engrosadas o diferenciadas de alguna otra manera. Las artroconidias pueden formar un grupo de conidias delicadamente unidas que se separan y diseminan cuando se agitan. Algunas de las formas reproductoras asexuales se ilustran en la figura **41-5A-D**. La espora sexual más común se conoce como ascospora. En el asca, estructura en forma de saco, pueden encontrarse cuatro u ocho ascosporas.

La disposición de las conidias y conidióforos determina el nombre del hongo
Las ascosporas se originan en el asca

DIMORFISMO

En general, los hongos crecen como levaduras o mohos; estos últimos constituyen la mayor diversidad. Algunas especies pueden crecer ya sea como levadura o en fase de moho, lo que depende de las condiciones ambientales. A éstos se les conoce como **hongos dimórficos**. Varios patógenos para los humanos muestran dimorfismo; crecen en forma de moho en el medio ambiente y en medios de cultivo a temperatura ambiental, pero se convierten en levaduras o en alguna otra forma en tejidos infectados. En la mayor parte de los casos, es posible manipular las condiciones de cultivo para que se presenten *in vitro* las

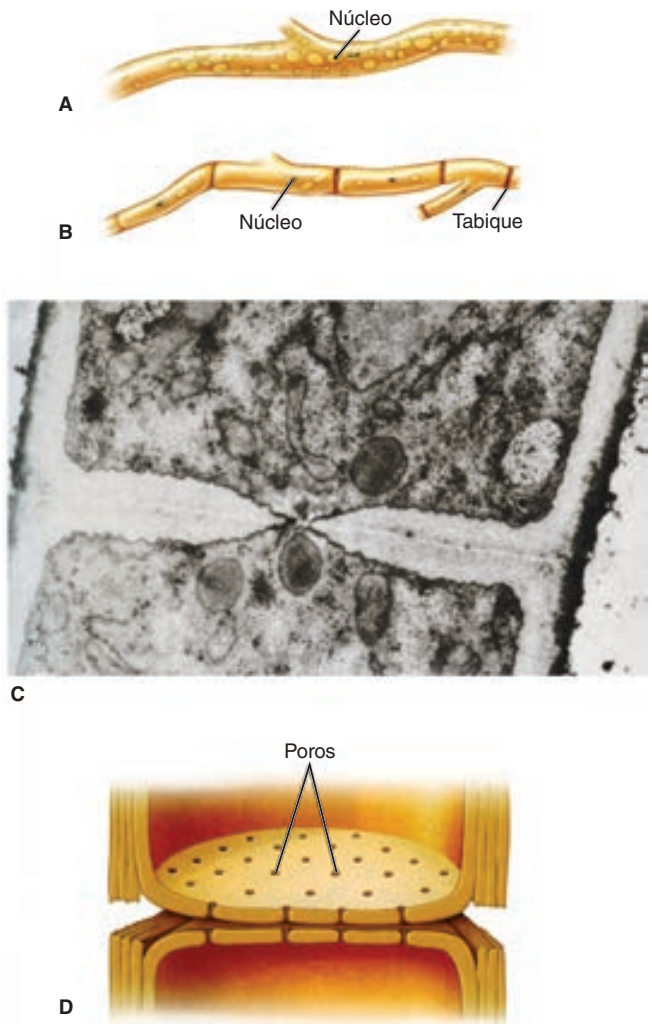


FIGURA 41-4. Hifas. A. Hifa no tabicada con múltiples núcleos. **B.** Hifas tabicadas que dividen el núcleo en células separadas. **C.** Micrografía electrónica del tabique con un poro. **D.** Tabique con múltiples poros. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C. (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

fases de levadura y moho. La fase de levadura requiere condiciones similares a las que se encuentran en condiciones fisiológicas *in vivo*, por ejemplo, incubación de 35 a 37 °C en un medio enriquecido. El crecimiento en forma de moho requiere nutrientes mínimos y temperatura ambiental. Las conidias producidas en fase de moho pueden ser infecciosas y sirven para diseminar el hongo.

Crecen en forma de levadura o moho

La temperatura desencadena el cambio de fases

Los eventos fisiológicos y morfológicos relacionados con la conversión de moho a la fase de levadura se han estudiado ampliamente en el hongo patógeno para humanos *Histoplasma capsulatum*. Son hongos complejos dado el cambio espectacular en el entorno en que se ha encontrado al hongo cuando las conidias de moho flotan desde la tierra, su hábitat, hasta los alvéolos pulmonares. La conversión a fase de levadura se desencadena con la temperatura del hospedador (37 °C) y tal vez por otros aspectos del nuevo medio ambiente. Estudios *in vivo* muestran que los eventos iniciales en esta modificación de moho a levadura incluyen la inducción de una **respuesta de golpe de calor** y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Esto se continúa con la interrupción en la síntesis de RNA, síntesis de proteínas y metabolismo respiratorio. Las células pasan a través de un estado de inactividad metabólica e incrementan su capacidad enzimática que incluye compuestos sulfhidrilo (p. ej., cisteína, cistina) que son exclusivos de la etapa de levadura. En la etapa de levadura se recupera la actividad mitocondrial y la capacidad de síntesis y se presenta un nuevo grupo de oxidasas, polimerasas, proteínas, glucanos de pared celular y otros compuestos. En conjunto, se expresan más de 500 genes en las fases de moho y levadura. Un gen global regulador controla el proceso de transformación de moho a levadura y la expresión de algunos genes de virulencia. ::: respuesta al choque térmico, pág. 287.

El cambio de moho a levadura inicia con una respuesta de golpe de calor

Ocurre un cambio metabólico hacia el consumo de compuestos de sulfhidrilo en la forma de levadura

Un regulador global controla el proceso

El dimorfismo de los hongos es reversible, característica que los distingue del proceso de desarrollo como la embriogénesis que se observa en las células eucariotas superiores. La importancia de la conversión a la virulencia de *Histoplasma* se muestra en estudios en animales que utilizan cepas con bloqueo bioquímico para convertirlas a fase de levadura. No producen enfermedad ni persisten en el hospedador. Hasta donde se sabe, estas características son similares a las que se observan en otros hongos dimórficos. ::: dimorfismo del *Histoplasma*, pág. 566

El dimorfismo es reversible y se vincula con la virulencia

CLASIFICACIÓN

Aunque las conidias se observan con facilidad, la principal clasificación de los hongos depende sobre todo de la naturaleza de las esporas teleomorfas y la tabicación de las hifas como su característica diferencial. Con base en esto, los hongos se han organizado en cuatro divisiones: Chlytridiomycota, Zygomycota, Ascomycota y Basidiomycota. Un problema considerable en la clasificación de hongos de importancia médica con el uso de estos grupos es que para la mayor parte de las especies no se han demostrado formas teleomorfas. Esto puede ser porque, para tomar ventaja para la patogenicidad, se han seleccionado clonas anamorfas durante la evolución o bien, que no se satisfacen las condiciones para la producción natural de esporas. Una estrategia ha sido ubicar estos hongos en su propia clase artificial (deuteromicetos u hongos imperfectos) en espera del descubrimiento de su teleomorfo. La aplicación de métodos moleculares, como el análisis de los genes de RNA ribosómico, ha vuelto a este aspecto un tanto irrelevante, porque algunas especies pueden clasificarse con base en el genotipo sin conocer sus formas reproductivas. Los géneros de importancia médica se ubican en su mayor parte en la división Ascomycota, con unos cuantos en Basidiomycota y Zygomycota, como se muestra en el **cuadro 41-1**. El descubrimiento de un teleomorfo podría no ser comprendido de inmediato por el estudiante; por ejemplo, cuando se demostró la etapa sexual de *Trichophyton mentagrophytes*, se encontró que era idéntico a otro ya denominado ascomiceto (*Arthroderma benhamiae*).

La clasificación taxonómica se basa en las esporas sexuales y en la tabicación de las hifas

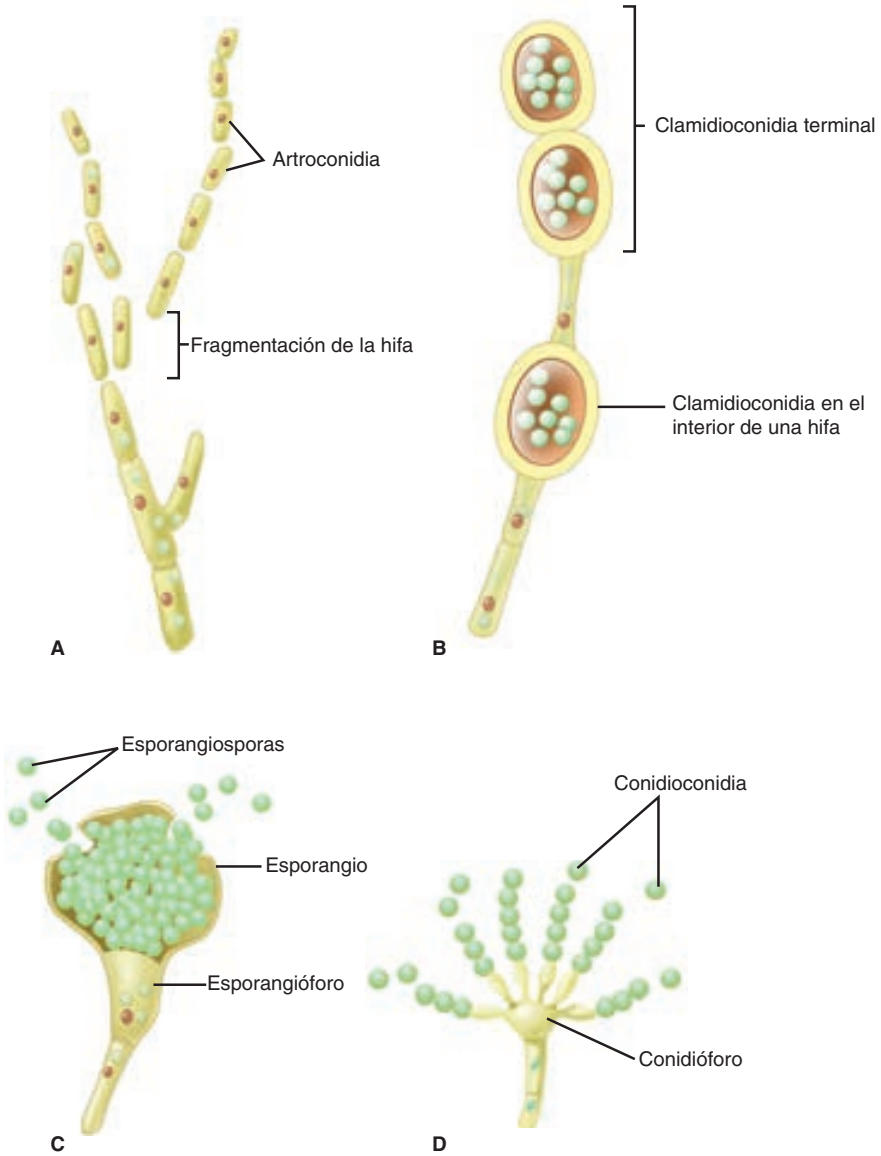


FIGURA 41-5. Formas asexuales de mohos. A. Las artroconidias se desarrollan en el interior de la hifa y finalmente se rompen. **B.** Las clamidioconidias son más grandes que las hifas y se desarrollan en la célula o en sus extremos. **C.** Las esporangioconidias se originan en el saco terminal en un esporangio. **D.** Las conidias simples se originan directamente de un conidióforo. (Reproducida con autorización de Wiley J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

Para la mayor parte de los patógenos se desconocen formas asexuales

Se utilizan genes rRNA con fines de clasificación

La clasificación de los hongos de importancia médica utilizada en los siguientes capítulos se basa en los tipos de tejidos que parasitan y las enfermedades que producen, más que en principios de taxonomía micológica básica. Los hongos **superficiales**, como los dermatofitos, causan lesiones de lenta evolución en la piel y sus anexos, conocidas como tiña y "pie de atleta" (tiña de los pies). Los patógenos **subcutáneos** en forma característica causan infección a través de la piel, seguida de diseminación subcutánea, linfática o ambas. Los hongos **oportunistas** son aquellos que se encuentran en el medio ambiente o en la flora normal y que producen enfermedades bajo ciertas circunstancias, en el hospedador con inmunodepresión. Los patógenos **sistémicos** son los hongos más virulentos y pueden causar enfermedad sistémica progresiva grave en una persona previamente sana; no se encuentran en la flora humana normal. Aunque su mayor potencial radica en producir infecciones viscerales profundas y diseminación sistémica (micosis sistémicas), también pueden producir infecciones superficiales como parte de su espectro patológico o como un evento inicial. Las micosis superficiales no se diseminan a tejidos profundos. Al igual que con todas las clasificaciones clínicas, ocurren excepciones y superposiciones. Al final, el microorganismo define la enfermedad y debe aislarse o demostrarse su presencia de alguna otra forma.

La clasificación médica se organiza con base en la conducta biológica en seres humanos

Las micosis sistémicas infectan individuos previamente sanos

CUADRO 41-1 Clasificación de los hongos de importancia médica

GÉNERO	CRECIMIENTO TÍPICO	TABICACIÓN[a]	FORMA SEXUAL	DIVISIÓN	CLASIFICACIÓN MÉDICA
Aspergillus	Moho	+	?	Ascomycota	Oportunista
Blastomyces	Dimórfico	+	?	Ascomycota	Sistémica
Candida	Dimórfico	+	?	Ascomycota	Oportunista
Coccidioides	Dimórfico	+	?	Ascomycota	Sistémica
Cryptococcus	Levadura		+	Basidiomycota	Sistémica
Epidermophyton	Moho	+	+	Ascomycota	Superficial
Histoplasma	Dimórfico	+	+	Ascomycota	Sistémica
Microsporum	Moho	+	+	Ascomycota	Superficial
Mucor	Moho	–	+	Zygomycota	Oportunista
Pneumocystis	Quistes[b]		?	Ascomycota	Oportunista
Rhizopus	Moho	–	+	Zygomycota	Oportunista
Sporothrix	Dimórfico	+	?	Ascomycota	Subcutánea
Trichophyton	Moho	+	+	Ascomycota	Superficial

[a] Para aquellos que forman hifas.
[b] Las formas hísticas no crecen en medios de cultivo.

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

Examen directo

Debido a su gran tamaño, los hongos a menudo muestran características morfológicas distintivas en el examen microscópico directo de pus, líquidos o tejidos infectados. El método más simple consiste en mezclar la muestra con una solución de hidróxido de potasio (KOH) al 10% y colocarla bajo un cubreobjetos. Los álcalis potentes digieren los elementos hísticos (células epiteliales, leucocitos, restos celulares) pero no las paredes celulares rígidas de mohos o levaduras. Después de la digestión del material, el hongo puede observarse bajo microscopia de luz con o sin tinción **(figura 41-6)**. Para el examen directo puede añadirse fluoruro de calcio blanco, un colorante que tiñe los polisacáridos en la celulosa y quitina. Bajo la luz ultravioleta, el fluoruro de calcio blanco adquiere un color fluorescente, incrementando la detección de hongos en líquidos o cortes de tejido. Unas cuantas levaduras se colorean con la tinción de Gram, lo que incluye a *Candida albicans* (grampositivo).

El KOH digiere a los tejidos, pero no las paredes micóticas
Algunas levaduras son grampositivas
El fluoruro de calcio blanco incrementa la detección

El estudio histopatológico de las muestras de biopsia de tejidos se utiliza ampliamente y muestra la relación del microorganismo con los elementos y respuestas de los tejidos (vasos sanguíneos, fagocitos, reacciones granulomatosas). La mayor parte de los hongos puede observarse en cortes teñidos con el método de hematoxilina y eosina que se utiliza en los laboratorios de histología **(figura 41-7)**. Con frecuencia se utilizan procedimientos de tinción especiales, como los métodos con impregnación de plata porque estos métodos tiñen a la mayor parte de los hongos pero sólo a unos cuantos componentes hísticos (**figura 41-8**). Los histopatólogos deben ser informados de la posibilidad de infección micótica cuando se envían tejidos, porque no se utilizan de manera sistemática tinciones especiales y métodos de búsqueda de hongos.

A menudo los hongos son visibles en las preparaciones de hematoxilina y eosina
Las tinciones de plata incrementan la detección

Cultivo

Los hongos pueden cultivarse con el empleo de métodos similares a los utilizados para aislar bacterias. El crecimiento ocurre con facilidad en medios bacteriológicos enriquecidos utilizados a menudo en laboratorios clínicos (p. ej., agar chocolate y agar sangre). Sin embargo, muchos cultivos de hongos requieren días a semanas de

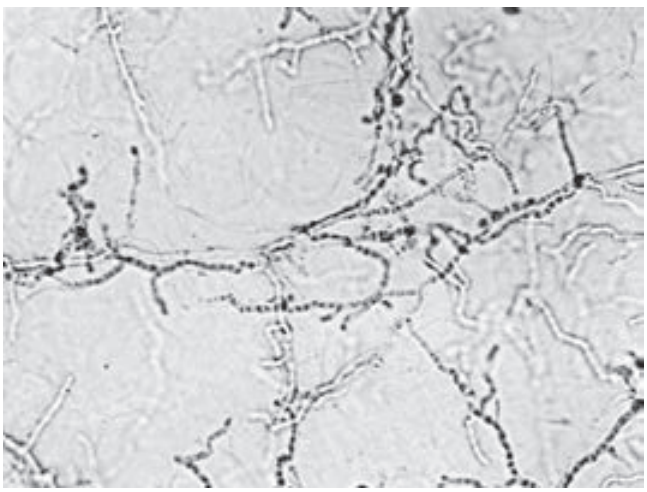


FIGURA 41-6. Preparación de hidróxido de potasio (KOH). Muestra obtenida por raspado de cuero cabelludo de una probable tiña, la cual se mezcló con solución de KOH al 10% y se observó al microscopio con la lente de bajo aumento. La piel se ha disuelto, revelando hifas ramificadas de estructura tubular.

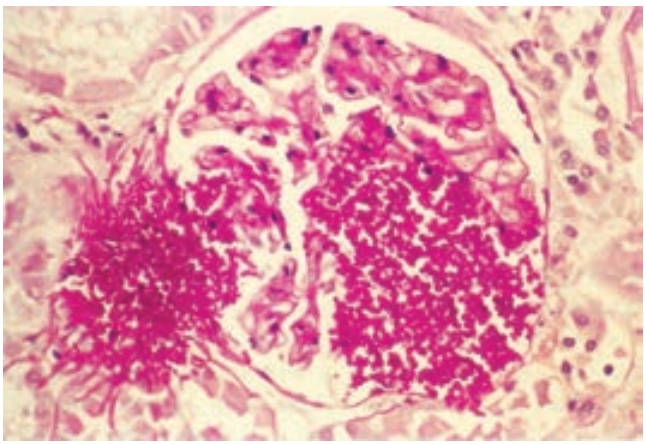


FIGURA 41-7. Candidiasis diseminada. Invasión del glomérulo renal por *Candida albicans* (teñida en rojo). La mayor parte de las células se encuentran en forma de levadura, pero se observan hifas en el extremo inferior izquierdo. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

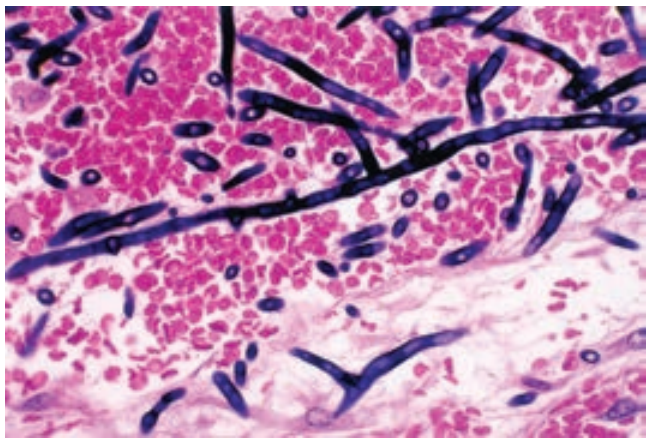


FIGURA 41-8. Invasión por *Fusarium*. Las hifas tabicadas y ramificadas se tiñen de color negro con un colorante de plata. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

incubación para lograr el crecimiento inicial; las bacterias presentes en la muestra crecen con mayor rapidez y pueden interferir con el aislamiento de un hongo de crecimiento lento. Por tanto, los procedimientos de cultivo en la micología diagnóstica se diseñan para favorecer el crecimiento de hongos más que de bacterias y para permitir la incubación por el tiempo suficiente para aislar las cepas de crecimiento lento.

El crecimiento en medios de cultivo es simple pero lento

Los medios selectivos permiten el aislamiento en presencia de bacterias

El medio utilizado más a menudo para el cultivo de hongos es el agar de Sabouraud, que contiene sólo glucosa y peptonas como nutrientes. Tiene un pH de 5.6, que es óptimo para el crecimiento de dermatofitos y satisfactorio para el crecimiento de otros hongos. La mayor parte de las bacterias no proliferan o muestran proliferación inadecuada en el agar de Sabouraud. Se han utilizado diversos medios de cultivo, muchos de los cuales tienen como base el agar de Sabouraud o la adición de tejido encefálico-cardiaco.

El agar de Sabouraud es óptimo para los hongos pero malo para las bacterias

El agar sangre u otros medios bacteriológicos enriquecidos se utilizan cuando se esperan cultivos puros. Se crea un medio selectivo para hongos mediante la adición de antibióticos con actividad antibacteriana como el cloranfenicol y gentamicina. La cicloheximida es un antibiótico que inhibe a los hongos saprófitos y en ocasiones se añade al agar de Sabouraud para evitar la proliferación excesiva de mohos contaminantes del medio ambiente, en particular en casos de cultivos cutáneos. No puede dependerse de manera exclusiva de los medios que contienen estos agentes selectivos porque pueden interferir con el crecimiento de algunos hongos patógenos o porque el contaminante puede producir una infección oportunista. Por ejemplo, la cicloheximida inhibe a *Cryptococcus neoformans* y el cloranfenicol puede inhibir las levaduras de algunos hongos dimórficos. Los medios selectivos no son necesarios para el crecimiento de hongos en sitios estériles, como líquido cefalorraquídeo o tejidos de biopsia. A diferencia de la mayor parte de las bacterias patógenas, muchos hongos crecen mejor en 25 a 30 °C y las temperaturas en este intervalo se utilizan para el aislamiento primario. Los cultivos pareados que se incuban a 30 y 35 °C pueden utilizarse para demostrar dimorfismo.

Los medios selectivos utilizan antimicrobianos

Los cultivos se incuban a 30 °C para el aislamiento primario

Una vez que se ha aislado el hongo, los procedimientos de identificación dependen de si el hongo es una levadura o un moho. Las levaduras se identifican por pruebas bioquímicas similares a las utilizadas para bacterias, lo que incluye algunas que son idénticas (p. ej., producción de ureasa). La capacidad de formar seudohifas también se utiliza desde el punto de vista taxonómico entre las levaduras.

Las levaduras se identifican por medios bioquímicos

Los mohos se identifican más a menudo por la morfología de sus conidias y sus conidióforos. Otras características, como el tamaño, textura y color de las colonias, ayudan a identificar los mohos, pero sin la conidiación no hay suficiente información para la identificación. La facilidad y velocidad con la cual varios hongos producen conidias varía en gran medida. La nutrición mínima, humedad, buena aireación y temperatura ambiental favorecen el desarrollo de conidias.

Los mohos se identifican por la morfología y características en cultivo

La morfología microscópica de los hongos suele demostrarse por métodos que permiten la observación microscópica *in situ* de conidias asexuales frágiles, su forma y disposición. La morfología también puede examinarse en fragmentos de áreas de proliferación de un moho y con el examen de preparaciones húmedas que contienen un colorante denominado azul de lactofenol. El colorante tiñe las hifas, conidias y esporas. Puede observarse producción de conidias por días o semanas después del crecimiento inicial del moho. Es algo similar a esperar a que abran las flores y puede ser frustrante cuando el resultado tiene aplicación clínica inmediata.

El azul de lactofenol tiñe los micelios, conidias y esporas

Es deseable, aunque no siempre es posible, demostrar las fases de levadura y moho en casos de hongos dimórficos. En algunos casos, estos resultados pueden lograrse con cultivos paralelos a 30 y 35 °C. Las formas hísticas de *Coccidioides immitis* no se producen con facilidad *in vitro*. La demostración del dimorfismo se torna menos importante con el desarrollo de sondas específicas de DNA para la mayor parte de los patógenos sistémicos. Estas ondas pueden aplicarse con rapidez y en forma directa a los micelios en las fases de moho de estos hongos. ::: sondas de DNA, pág. 66

Con la variación de la temperatura se demuestra dimorfismo

Las sondas de DNA son más rápidas

Detección de antígenos y anticuerpos

Los anticuerpos séricos dirigidos contra diversos antígenos micóticos pueden detectarse en pacientes infectados con dichos agentes. Con excepción de algunos patógenos sistémicos, la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas no son suficientes para recomendar su uso en el diagnóstico o en la vigilancia terapéutica de infecciones micóticas. Se ha intentado el empleo de inmunoanálisis y de sondas de oligonucleótidos para la detección de antígenos micóticos. Los principales objetivos son los mananos, manoproteínas, glucanos, quitina u otras estructuras singulares del patógeno micótico. Se han apoyado trabajos recientes sobre sondas que detectan antígenos de múltiples hongos. La única prueba establecida de este tipo es aquella que detecta la cápsula de polisacáridos de *Cryptococcus neoformans*. La detección de antígenos y las pruebas serológicas son de utilidad y se revisan en las secciones de hongos específicos.

Las pruebas serológicas son útiles para infecciones sistémicas por hongos

La detección de antígenos es una prueba prometedora

CAPÍTULO 42

Patogenia de las infecciones micóticas

Todos tenemos contacto regular con hongos. Se encuentran ampliamente distribuidos en el ambiente y cada día se inhalan o ingieren miles de esporas de hongos. Otras especies están tan bien adaptadas a los seres humanos que son constituyentes habituales de la flora normal. Pese a su ubicuidad, son poco comunes las infecciones micóticas sistémicas evidentes en la clínica, incluso entre personas que viven en regiones geográficas que son el hábitat de las especies más patógenas. Sin embargo, las infecciones micóticas sistémicas progresivas imponen la mayor dificultad diagnóstica y problemas terapéuticos entre las enfermedades infecciosas, en particular entre individuos con inmunodepresión, para quienes constituyen la mayor amenaza. El objetivo del capítulo es proporcionar una revisión de la patogenia y respuesta inmunitaria en las infecciones micóticas. En los capítulos 44 a 46 se proporciona información con respecto a hongos específicos.

ASPECTOS GENERALES DE LA INFECCIÓN MICÓTICA

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones micóticas se adquieren del medio ambiente o pueden ser endógenas en unos cuantos casos, que pertenecen a la flora normal **(figura 42-1)**. La inhalación de conidias infecciosas generadas por mohos que crecen en el ambiente es un mecanismo común de infección. Algunos de estos mohos son ubicuos, en tanto que otros están restringidos a regiones geográficas cuyo clima favorece su crecimiento. En este último caso, la enfermedad puede adquirirse sólo en regiones endémicas. Algunos hongos presentes en el ambiente producen enfermedad después de que se inyectan en forma accidental, atravesando la barrera cutánea. Los hongos patógenos constituyen sólo un pequeño porcentaje de aquellos que se encuentran en el medio. Las infecciones endógenas se restringen a unas cuantas levaduras, sobre todo *Candida albicans*. Estas levaduras tienen la capacidad de colonizar al adherirse a las células del hospedador y, cuando tienen la oportunidad, invaden estructuras más profundas.

Las conidias presentes en el medio ambiente se inhalan o inyectan
Las levaduras endógenas pueden invadir estructuras más profundas

PATOGÉNESIS

Comparado con las enfermedades bacterianas, virales y parasitarias, poco se sabe con respecto a los mecanismos patógenos y factores de virulencia involucrados en las infecciones micóticas. Las analogías con las enfermedades bacterianas son las más cercanas por la aparente importancia de la adherencia a las superficies mucosas, capacidad de invasión, elaboración de productos extracelulares e interacción con fagocitos (figura 42-2). En términos generales, los principios revisados en el capítulo 22 aplican a las infecciones micóticas. La mayor parte de los hongos son oportunistas y producen enfermedad grave sólo en individuos con alteración de los sistemas de defensa del hospedador. Sólo unos cuantos hongos son capaces de causar enfermedad en personas previamente sanas.

La patogenia por hongos es similar a la de las bacterias
La mayor parte de los hongos son oportunistas

Adherencia

Varias especies micóticas, en particular las levaduras, son capaces de colonizar las superficies mucosas del tubo digestivo y aparato reproductor femenino. Se ha demostrado por medios experimentales que la capacidad de adherirse a las células epiteliales bucales o vaginales se asocia con colonización y virulencia. Entre el género *Candida*, las especies que se adhieren mejor a las células epiteliales son las que se aíslan con mayor frecuencia en casos de infección clínica. Para la adherencia por lo común es necesaria una adhesina de superficie en el microbio y un receptor en las células epiteliales. En el caso de *C. albicans* se ha implicado a las manoproteínas, que son componentes que se extienden desde la pared celular y de los cuales son ejemplos la adhesina y fibronectina y componentes de la matriz extracelular como los receptores. Se han identificado unos cuantos mediadores de fijación para otros hongos, por lo común manoproteínas de superficie. ::: adherencia de *Candida*, págs. 553-554

La adherencia es mediada por adhesinas micóticas y receptores de la célula del hospedador
Las manoproteínas son una adhesina y la fibronectina es un receptor

Invasión

Atravesar una barrera superficial (piel, mucosas o epitelio respiratorio) es el paso más importante para que un patógeno tenga éxito. Algunos hongos se introducen a través de zonas de pérdida de la continuidad; por ejemplo, la infección por *Sporothrix schenckii* por lo común ocurre después de una lesión por punción con una espina o después de algún otro traumatismo evidente. Los hongos que infectan el pulmón deben producir conidias lo suficientemente pequeñas para que superen las defensas de las vías respiratorias superiores. Por ejemplo, las artroconidias de *Coccidioides immitis* (2

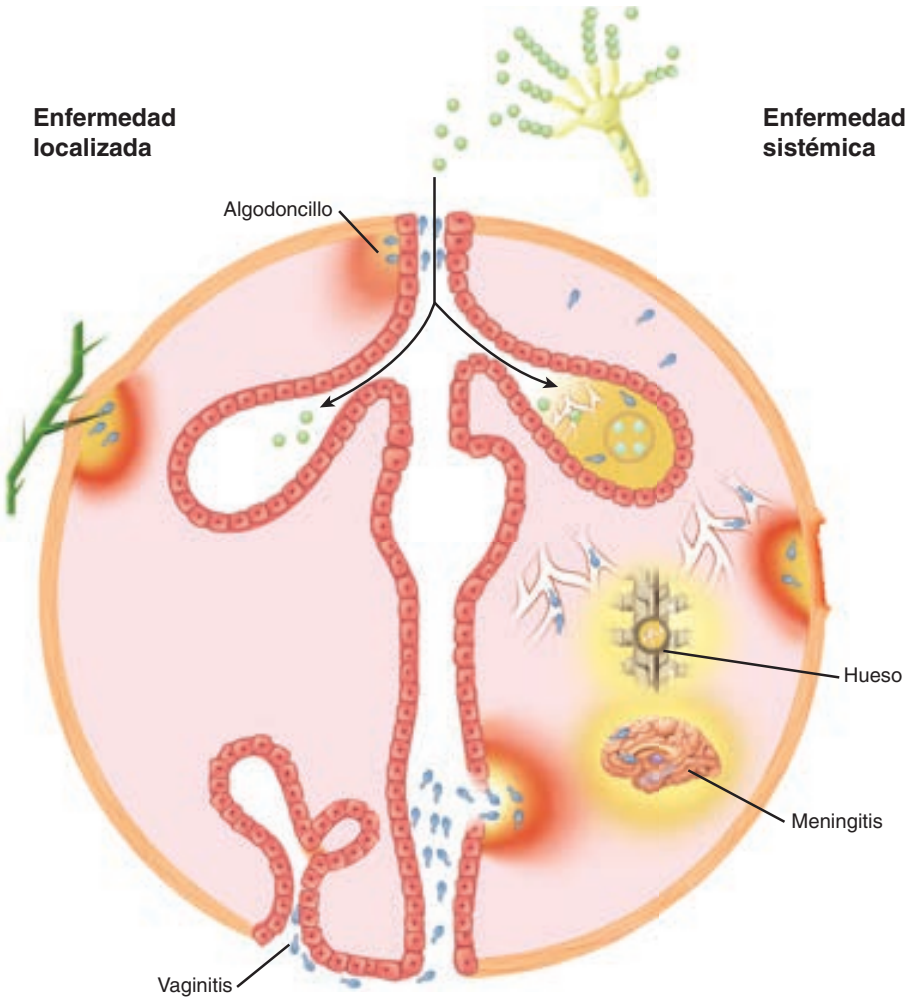


FIGURA 42-1. Revisión general de la infección por hongos. La enfermedad localizada (lado izquierdo) se produce por traumatismos locales o por invasión superficial por flora residente en la orofaringe (algodoncillo), mucosa vaginal o tubo digestivo. La enfermedad sistémica (lado derecho) inicia con la inhalación de conidias seguida de la diseminación a otras regiones anatómicas.

a 6 μm) pueden permanecer suspendidas en el aire por un tiempo considerable y pueden alcanzar los bronquiolos terminales para iniciar una coccidioidomicosis pulmonar. ::: *Sporothrix* y traumatismo, pág. 548

Las conidias pequeñas pueden atravesar las defensas del aparato respiratorio

Desencadenado por la temperatura y tal vez por otras causas, los hongos dimórficos del medio ambiente sufren una modificación metabólica similar a la respuesta de golpe de calor y cambian por completo su morfología y crecimiento hacia una forma más invasora. La invasión directamente a través de las mucosas por la levadura endógena *C. albicans* se asocia de la misma forma con cambios morfológicos y con la formación de hifas. Se desconocen los mecanismos desencadenantes de este cambio, pero la nueva forma es capaz de penetrar y diseminarse. Las enzimas extracelulares (p. ej., proteasas, elastasas) se asocian con el borde de avance de *Candida albicans* en forma de hifas de *Candida* y con las formas invasoras de muchos hongos dimórficos y otros patógenos. Estas enzimas deben contribuir en cierta medida a la invasión o diseminación, pero se desconoce su participación precisa para los hongos en términos generales.

La invasión a través de mucosas puede incluir la participación de enzimas

Lesiones

Ninguno de los productos extracelulares de los hongos oportunistas o patógenos dimórficos ha mostrado lesionar al hospedador directamente durante la infección en una forma similar a la que se observa con las toxinas bacterianas. La presencia de necrosis e infarto en los tejidos de pacientes con invasión por hongos, como en el caso de *Aspergillus*, sugiere un efecto tóxico, pero se carece de evidencia directa. Varios hongos producen exotoxinas (denominadas **micotoxinas**) que se liberan al medio ambiente pero no *in vivo*. Los componentes estructurales de la célula no causan efectos similares a los de las endotoxinas de las bacterias gramnegativas, aunque se sabe que el manano circula ampliamente en el cuerpo. Se ha demostrado que los productos circulantes de *Cryptococcus neoformans* causan regulación descendente de las funciones inmunitarias. La lesión causada por infecciones micóticas parece deberse principalmente a los aspectos destructivos de la respuesta de hipersensibilidad de tipo tardío (DTH, *delayed-type hypersensitivity*) como consecuencia de la incapacidad del sistema inmunitario para eliminar el hongo. En este sentido, las infecciones micóticas se comportan como la tuberculosis más que cualquier otra enfermedad. ::: DTH, pág. 35; DTH en tuberculosis, pág. 378

In vivo no se producen exotoxinas clásicas

Las lesiones son consecuencia de las respuestas inmunitaria e inflamatoria

INMUNIDAD

Inmunidad innata

Existen pruebas considerables de que personas sanas tienen altos niveles de inmunidad innata contra la mayor parte de las infecciones micóticas. Esto es particularmente cierto para las infecciones por mohos oportunistas. La resistencia está mediada por fagocitos profesionales (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas), el sistema del complemento y receptores de reconocimiento de patrones. Para los hongos, los receptores más importantes incluyen estructuras similares a lectina en los fagocitos (dectina-1) que se une al glucano y a los receptores tipo Toll (TLR 2, TLR 4). En la mayor parte de los casos, los neutrófilos y macrófagos alveolares son capaces de destruir las conidias de los hongos cuando éstas alcanzan los tejidos. Un número pequeño de especies, todas las cuales son dimórficas, son capaces de producir enfermedad leve a grave en personas por lo demás sanas. Estudios *in vitro* han mostrado que estos hongos son más resistentes a la destrucción por fagocitos que los microorganismos oportunistas, tal vez por un cambio en las estructuras de superficie que participan en el reconocimiento de patrones. *C. albicans* es capaz de unirse a los componentes del complemento en una forma tal que interfiere con la fagocitosis.

La mayor parte de los hongos son destruidos con rapidez por los neutrófilos

C. immitis es una de las especies mejor estudiadas; se ha hallado un componente en la pared de su conidia en fase infecciosa, que es resistente a los fagocitos. Conforme las hifas se convierten en esférulas (en los tejidos) también son resistentes a la destrucción por fagocitosis por su tamaño y características de superficie. Algunos hongos producen sustancias como la melanina, que interfieren con la destrucción oxidativa mediante fagocitosis. Las formas hísticas de levadura de *Histoplasma capsulatum* se multiplican en el interior del macrófago al interferir con los mecanismos de destrucción lisosómica en una forma similar a la de algunas bacterias. Estos mecanismos para evitar la destrucción por fagocitosis parecen permitir que muchos hongos dimórficos se multipliquen lo suficiente para producir una infección que no puede controlarse sólo por la respuesta inmunitaria.

Las fases hísticas de los hongos dimórficos resisten la destrucción por fagocitosis

Respuesta inmunitaria adaptativa

Un tema recurrente con las infecciones micóticas es la importancia de una respuesta inmunitaria intacta para evitar la infección y la progresión de la enfermedad. La mayor parte de los hongos son incapaces de producir una infección incluso leve en individuos con buena respuesta inmunitaria. Un número pequeño de especies son capaces de causar infección clínica aparente, que por lo común se resuelve una vez que ha pasado el tiempo suficiente para la activación de la respuesta inmunitaria. En la mayor parte de los casos en los que se ha investigado, se ha encontrado que las acciones de los neutrófilos y la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T_H1 son de importancia fundamental en la resolución de la enfermedad. La enfermedad progresiva, debilitante o que pone en riesgo la vida a causa de estos microorganismos por lo común se asocia con respuesta inmunitaria celular ausente o disminuida, y la evolución de cualquier enfermedad micótica es peor en un individuo con inmunodepresión que en una persona previamente sana.

La respuesta mediada por linfocitos T es de la mayor importancia

Las enfermedades micóticas progresivas ocurren en personas con inmunodepresión

Inmunidad humoral

Los anticuerpos pueden detectarse en cierto tiempo durante la evolución de la mayor parte de las infecciones micóticas, pero existe poca evidencia de que contribuyan a la inmunidad. El único hongo encapsulado, *Cryptococcus neoformans*, es un ejemplo de hongo contra el cual los anticuerpos desempeñan una función importante en el control de la infección. La cápsula de polisacáridos de *C. neoformans* tiene propiedades antifagocíticas similares a las de patógenos bacterianos encapsulados, pero tiene menos potencia antigénica. Los anticuerpos anticapsulares participan en la resolución de la infección criptocócica, pero predomina la respuesta de los linfocitos T_H1. Los anticuerpos también participarán en el control de las infecciones por *C. albicans* al incrementar las interacciones entre el hongo y los fagocitos, lo que probablemente también sea cierto para otras levaduras. En algunas otras infecciones micóticas, la falta de efecto protector de anticuerpos es notable. Por ejemplo, en la coccidioidomicosis los títulos elevados de anticuerpos específicos contra *C. immitis* se relacionan con diseminación y peor evolución clínica.

La opsonización por anticuerpos es eficaz en algunas infecciones por levaduras

Inmunidad celular

Evidencia clínica y experimental considerables apuntan hacia la importancia de la inmunidad celular en las infecciones micóticas. La mayoría de los pacientes con enfermedad sistémica grave tienen neutropenia, defectos en la función de los neutrófilos o disminución de las reacciones inmunitarias por linfocitos T_H1. Esto puede ser consecuencia de factores como tratamiento con esteroides, leucemia, enfermedad de Hodgkin y SIDA. En otros casos, por lo común puede demostrarse un déficit inmunitario por la ausencia de respuestas de hipersensibilidad tardía o citocinas estimuladas por linfocitos T_H1 específicas para el hongo en cuestión. En este último caso, es probable que la falta de respuesta se deba en parte a la activación de células supresoras o a la circulación continua del antígeno micótico. ::: inmunidad celular, pág. 30

Las enfermedades sistémicas se asocian con deficiencias en la inmunidad mediada por linfocitos T y por neutrófilos

No todos los hongos se han estudiado en el mismo grado, pero de los estudios clínicos y experimentales en animales ha surgido un cuadro unificado (**figura 42-2**). Cuando las hifas o las levaduras de un hongo alcanzan sitios hísticos profundos, son destruidos por neutrófilos o resisten a la destrucción por uno de los mecanismos antifagocíticos descritos antes. Las células supervivientes continúan creciendo con lentitud o, si son dimórficas, se convierten ya sea a levaduras, hifas o esférulas hísticas. El crecimiento de estas formas invasoras puede reducirse pero no son destruidas por los macrófagos que las fagocitan. Una característica de los patógenos micóticos es que resisten los mecanismos de destrucción de los macrófagos y continúan su multiplicación. En personas sanas la extensión de la infección es pequeña y los síntomas son originados por la respuesta inflamatoria. ::: destrucción por fagocitos, pág. 21

Los hongos que escapan a la destrucción por los neutrófilos crecen con lentitud en el interior de los macrófagos

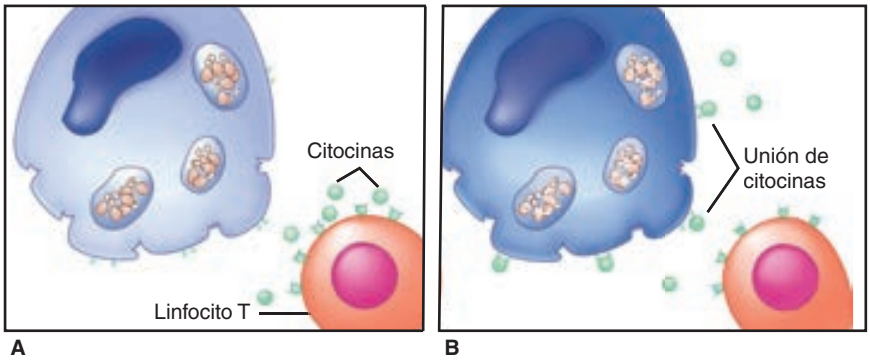


FIGURA 42-2. Inmunidad contra las infecciones micóticas. **A.** El hongo patógeno es capaz de sobrevivir y multiplicarse con lentitud en macrófagos no activados. **B.** Cuando los macrófagos se activan por citocinas liberadas por los linfocitos T, hay restricción del crecimiento y digestión de los hongos.

La respuesta inmunitaria adaptativa específica está en espera del invasor. En las infecciones micóticas es la interacción entre las células dendríticas y macrófagos lo que favorece la producción de interleucina 12 (IL-12) e interferón XX (IFN-γ) lo que conduce a que las células CD4 se diferencien en linfocitos T_H2, los cuales tienen el efecto dominante. El punto de inflexión ocurre cuando los macrófagos locales que contienen múltiples hongos son activados por citocinas mediadoras producidas por linfocitos T que interactuaron con antígenos micóticos. Los macrófagos activados son capaces de restringir el crecimiento del hongo y se controla la infección. Los defectos que alteran este ciclo conducen a una enfermedad progresiva. En la medida en que se conozcan, los aspectos específicos de estas reacciones se revisan en los capítulos siguientes. ::: respuesta de linfocitos T, pág. 25

El crecimiento se encuentra restringido cuando los macrófagos son activados por citocinas

Los defectos inmunitarios conducen a enfermedad progresiva

CAPÍTULO 43

Fármacos antimicóticos y resistencia

En comparación con los fármacos antibacterianos, se cuenta con relativamente pocos antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones micóticas. Muchas sustancias con actividad antimicótica han demostrado ser inestables o tóxicas para los seres humanos, o bien, tienen características farmacológicas indeseables como mala difusión a los tejidos. De los fármacos en uso clínico actual, los nuevos compuestos azólicos tienen el más amplio espectro, con toxicidad significativamente menor en comparación con otros fármacos antimicóticos. Una nueva clase de fármacos con actividad contra la pared celular ofrecen la esperanza de toxicidad selectiva que proporcionan los betalactámicos para el tratamiento antibacteriano.

Muchos antimicóticos son demasiado tóxicos para su uso

Por fortuna, la mayor parte de las infecciones micóticas ceden en forma espontánea y no necesitan quimioterapia. A menudo se da tratamiento para las micosis superficiales, pero puede utilizarse tratamiento tópico, lo que limita la toxicidad para el hospedador. Un pequeño grupo de micosis profundas que no son controladas por la respuesta inmunitaria del hospedador requiere el uso de antimicóticos por periodos prolongados. Esto, combinado con el hecho de que la mayor parte de los pacientes tienen inmunodepresión subyacente, los convierte en la enfermedad infecciosa más difícil de tratar de todas. Las características de los antimicóticos empleados a la fecha se resumen en el **cuadro 43-1** y se revisan en el texto del capítulo con relación a su sitio de acción, como se ilustra en la **figura 43-1**.

El tratamiento es más necesario para casos de diseminación en individuos con inmunodepresión

FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS

MEMBRANA CITOPLÁSMICA

Polienos

Los polienos como la **nistatina** y **anfotericina B** son compuestos lipófilos y se unen al ergosterol, el esterol dominante en la membrana citoplásmica de las células micóticas. Después de su unión, forman conductos anulares que penetran en la membrana y ocasionan la fuga de moléculas pequeñas esenciales desde el citoplasma, con muerte celular. La afinidad de unión para el ergosterol de las membranas micóticas no es absoluta; también se une a esteroles como el colesterol, que se encuentra presente en las células de seres humanos. Ésta es la base para la notable toxicidad que limita su uso. Casi todos los hongos son susceptibles a la anfotericina B, y el surgimiento de resistencias es demasiado raro para considerarlo en su uso.

El ergosterol se une dando origen a conductos de membrana
Es activo contra la mayor parte de los hongos

Al pH fisiológico, la anfotericina B es insoluble en agua y debe administrarse por vía intravenosa en forma de suspensión coloidal. No se absorbe en el tubo digestivo. La principal limitación para el tratamiento con anfotericina B es la toxicidad creada por su afinidad con las membranas celulares de mamíferos y micóticas. Después de la administración intravenosa son comunes los escalofríos, fiebre, cefalea y disnea. Los efectos tóxicos más graves incluyen disfunción renal, la cual se observa prácticamente en todo paciente que recibe un ciclo terapéutico. Los médicos con experiencia aprenden a ajustar la dosis que recibe cada paciente con el fin de reducir los efectos nefrotóxicos. Por razones obvias, la anfotericina B se limita a infecciones micóticas progresivas, que ponen en riesgo la vida. En tales casos, pese a su toxicidad, conserva su posición privilegiada en el tratamiento, a menudo mediante la administración de un ciclo inicial de anfotericina seguido por un fármaco menos tóxico. Para limitar la toxicidad de la anfotericina se han utilizado las preparaciones con formación de complejos de anfotericina B con lípidos. La toxicidad incluso mayor de la nistatina limita su uso a preparaciones tópicas.

Los compuestos insolubles deben administrarse por vía intravenosa en forma de suspensión
El tratamiento debe ajustarse para evitar la toxicidad

Compuestos azólicos

Los compuestos azólicos son una gran familia de compuestos orgánicos sintéticos que incluye compuestos con propiedades antibacterianas, antimicóticas y antiparasitarias. Los compuestos azólicos antimicóticos de importancia para su administración sistémica son cetoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol. El clotrimazol y miconazol se limitan al uso tópico. Otros compuestos azólicos se encuentran bajo desarrollo o valoración. Su actividad se basa en la inhibición de la enzima 14 α-desmetilasa, que produce la conversión de lanosterol a ergosterol, el principal componente de la membrana citoplásmica micótica. Esto ocasiona acumulación de lanosterol y formación de membrana defectuosa. Los efectos en los precursores de algunas hormonas pueden causar reacciones secundarias de tipo endocrino y limitan su uso durante el embarazo. Todos los antimicóticos azólicos tienen el mismo mecanismo de

CUADRO 43-1 Características de los fármacos antimicóticos

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	MECANISMO DE RESISTENCIA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	USO CLÍNICO
Polienos				
Nistatina	Poros de la membrana citoplásmica	Modificación del esterol	Tópica	La mayor parte de los hongos
Anfotericina B	Poros de la membrana citoplásmica	Modificación del esterol	Intravenosa	La mayor parte de los hongos
Compuestos azólicos				
Cetoconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Expulsión del fármaco, alteración de la desmetilasa, evitación del paso metabólico, producción excesiva[a]	Oral	*Candida*, dermatofitos, hongos dimórficos[b]
Fluconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Expulsión del fármaco, alteración de la desmetilasa, evitación del paso metabólico, producción excesiva[a]	Oral, intravenosa	*Candida*, *Cryptococcus*, hongos dimórficos[e]
Itraconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Expulsión del fármaco, alteración de la desmetilasa, evitación del paso metabólico, producción excesiva[a]	Oral, intravenosa	*Aspergillus*, *Sporothrix*, *Candida*, hongos dimórficos
Voriconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)		Oral, intravenosa	*Candida*, *Aspergillus*, otras levaduras y mohos
Posaconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)		Oral	*Candida*, profilaxis de *Aspergillus*
Clotrimazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Desconocida[c]	Tópica	*Candida,* dermatofitos
Miconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Desconocida[c]	Tópica	*Candida*, dermatofitos
Alilaminas				
Terbinafina	Síntesis de ergosterol (escualeno epoxidasa)	¿Expulsión del fármaco?	Oral	Dermatofitos; en combinación con compuestos azólicos para *Candida* y *Aspergillus*
Naftifina	Síntesis de ergosterol (escualeno epoxidasa)	Desconocido	Tópica	Dermatofitos
Flucitosina				
	Síntesis de DNA, transcripción de RNA	Mutación de permeasa o modificación de enzimas[d]	Oral	*Candida* y *Cryptococcus*[f]
Equinocandinas				
Caspofungina	Síntesis de glucanos (glucano sintetasas)	Sintetasa alterada	Intravenosa	*Candida*, *Aspergillus* (otros hongos[g])
Micafungina	Síntesis de glucanos (glucano sintetasas)	Sintetasa alterada	Intravenosa	*Candida* (*Aspergillus*)
Anidulafungina	Síntesis de glucanos (glucano sintetasas)	Sintetasa alterada	Intravenosa	*Candida* (*Aspergillus*)
Nicomicinas	Síntesis de quitina (quitina sintetasas)			En desarrollo
Griseofulvina	Alteración de los microtúbulos	Desconocido	Oral	Dermatofitos
Yoduro de potasio	Desconocido	Desconocido	Oral	*Sporothrix schenckii*
Tolnaftato	Desconocido	Desconocido	Oral	Dermatofitos

5FC, 5-flucitosina.
[a] La mayor parte de los trabajos se llevaron a cabo con fluconazol y *Candida*; se asume que otros compuestos azólicos se comportan en forma similar.
[b] Por lo general menos absorbido y menos activo que fluconazol o itraconazol.
[c] Probablemente similar a otros compuestos azólicos, pero puede diferir la resistencia a las concentraciones en preparaciones tópicas.
[d] Citosina desaminasa y uracilo fosforribosiltransferasa (enzimas que modifican 5FC a la forma activa).
[e] Por lo general se prefiere el itraconazol.
[f] Sólo en combinación con anfotericina B por la resistencia por mutación.
[g] Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos.

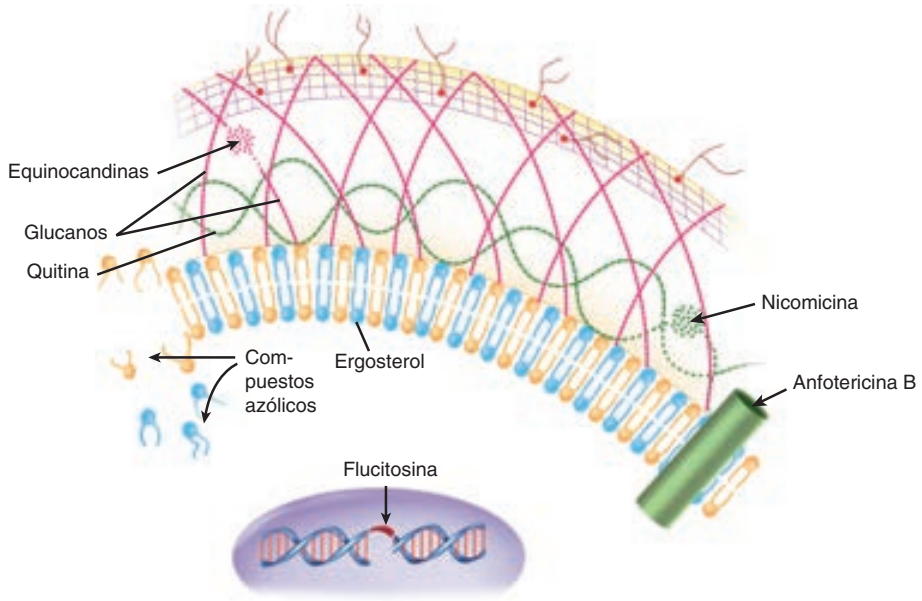


FIGURA 43-1. Acción de los fármacos antimicóticos. Sitios donde actúan los principales fármacos antimicóticos en la pared celular (equinocandinas, nicomicinas), membrana citoplásmica (compuestos azólicos, anfotericina B) y genoma (flucitosina).

acción. Las diferencias entre ellos dependen de su avidez para la fijación enzimática, aspectos farmacológicos y efectos secundarios.
La enzima inhibida por estos fármacos es fundamental para la síntesis del ergosterol de la membrana

El **cetoconazol** fue el primer compuesto azólico y hoy en día ha sido sustituido por compuestos azólicos más recientes para el tratamiento de micosis sistémicas. Aunque la náusea, vómito y elevación de las enzimas hepáticas complican el tratamiento de algunos pacientes, los compuestos azólicos son mucho menos tóxicos que la anfotericina B. El **fluconazol** fue el primer compuesto azólico con buena penetración al sistema nervioso central, pero en términos generales se prefiere el **itraconazol** para la meningitis micótica. Los compuestos azólicos también son eficaces para las micosis superficiales y subcutáneas en las cuales el tratamiento inicial falla o no es tolerado por el paciente. En términos generales, el itraconazol y en fechas más recientes, el **voriconazol**, son los compuestos azólicos primarios utilizados en lugar o junto con anfotericina B para el tratamiento de infecciones micóticas graves. El **clotrimazol** y **miconazol** se encuentran disponibles como preparaciones tópicas de venta sin receta.
Son menos tóxicos que la anfotericina B
El itraconazol y voriconazol conservan un lugar privilegiado en el tratamiento de infecciones sistémicas

■ Alilaminas

Las alilaminas son un grupo de compuestos sintéticos que actúan al inhibir una enzima (escualeno epoxidasa) en etapas tempranas de la síntesis de ergosterol. Las alilaminas incluyen un fármaco de administración oral, la **terbinafina,** y un fármaco tópico, la **naftifina**. Ambos se utilizan en el tratamiento de infecciones por dermatofitos (tiña).
Inhiben la síntesis de ergosterol

SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

■ Flucitosina

La **5-flucitosina (5FC)** es un análogo de la citocina. Es un inhibidor potente de la síntesis de RNA y DNA. Para que 5FC entre en la célula requiere una permeasa; en el interior de la célula su acción no es directa, sino que se lleva a cabo a través de modificaciones enzimáticas a otros compuestos (5-fluorouracilo, ácido 5-fluorodesoxiuridírico, 5- fluorouridina). Estos metabolitos interfieren con la síntesis de DNA y causan transcripción aberrante de RNA.
Ocasiona la producción de RNA defectuoso por mecanismos enzimáticos
Inhibe la síntesis de DNA

La flucitosina se absorbe bien después de su administración oral. Es activa contra la mayor parte de levaduras de importancia clínica, lo que incluye *C. albicans* y *C. neoformans*, pero tiene poca actividad contra mohos u hongos dimórficos. El desarrollo frecuente de resistencia mutacional durante el tratamiento limita su aplicación a las infecciones no severas por levaduras o se usa en combinación con anfotericina B para meningitis criptocócica. La combinación reduce la probabilidad de expresión de resistencia y permite la utilización de dosis más bajas de anfotericina B. El principal efecto tóxico de la flucitosina es la supresión reversible de la médula ósea que ocasiona neutropenia y trombocitopenia. Este efecto está relacionado con la dosis y puede controlarse mediante vigilancia de las concentraciones del fármaco.
Es activa contra levaduras, no contra mohos
Si se utiliza sola, se desarrolla resistencia durante el tratamiento

SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

La naturaleza química singular de la pared celular micótica con capas entrelazadas de manano, glucanos y quitina (figura 43-1) la convierte en el objetivo ideal para el ataque quimioterapéutico. Estos fármacos antimicóticos estuvieron disponibles sólo en fechas recientes (2002), pero en su mayor parte han sido bien aceptados. Las equinocandinas bloquean la síntesis de glucanos y, hoy en día, se encuentran en uso clínico, al igual que las nicomicinas, que bloquean la síntesis de quitina; ambas se encuentran en desarrollo.

■ Equinocandinas

Las equinocandinas actúan al inhibir la síntesis de glucanos (1,3-β-D-glucano sintetasa) necesaria para la síntesis de la pared celular principal de glucanos del hongo. Su acción causa distorsión morfo-

lógica e inestabilidad osmótica en levaduras y mohos, efecto similar al observado con los betalactámicos en las bacterias. El primer fármaco autorizado fue la **caspofungina**, que tiene buena actividad contra *Candida* y *Aspergillus* y contra varios hongos. *Cryptococcus neoformans* tiene una pared celular ligeramente diferente en cuanto a su estructura y es resistente a estos fármacos. Como no existe similitud con estructuras de humanos, la toxicidad es mínima. Las equinocandinas más recientes, **micafungina** y **andiulafungina**, tienen el mismo mecanismo de acción y un espectro similar.
Inhiben una sintetasa crucial para la síntesis de glucanos
El uso actual es contra *Candida* y *Aspergillus*

Nicomicinas

Las nicomicinas tienen un mecanismo de acción similar al de las equinocandinas. Inhiben la sintetasa de quitina, que polimeriza subunidades de *N*-acetilglucosamina para producir quitina. El resultado es la inhibición de la síntesis de quitina. El fármaco nicomicina Z se encuentra en desarrollo y se ha demostrado que tiene actividad contra hongos dimórficos como *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis*, pero no contra levaduras o *Aspergillus*.
Inhibe la síntesis de quitina

Otros fármacos antimicóticos

La **griseofulvina** es un producto de hongos del género *Penicillium* y tiene actividad sólo contra hongos que causan micosis superficiales. La griseofulvina es captada de manera activa por los hongos susceptibles y actúa sobre los microtúbulos y proteínas relacionadas en la formación del huso mitótico. Interfiere con la división celular y tal vez con otras funciones celulares relacionadas con microtúbulos. Se absorbe en el tubo digestivo después de su administración oral y se concentra en las capas queratinizadas de la piel. Se ha demostrado su eficacia clínica para todas las infecciones por dermatofitos, pero la respuesta es lenta. Los casos difíciles pueden necesitar seis meses de tratamiento para lograr la curación efectiva.
La alteración de los microtúbulos interfiere con la división celular
Activo contra dermatofitos

El **yoduro de potasio** es el quimioterapéutico oral más antiguo conocido para la infección micótica. Es eficaz sólo para la esporotricosis cutánea y su actividad es en cierta forma paradójica porque la forma de moho del agente causal, *Sporothrix schenckii,* puede crecer en un medio que contenga yoduro de potasio al 10%. La forma patógena de levadura del hongo dimórfico parece ser susceptible al yodo molecular. El **tolnaftato** es un derivado del naftiomato que tiene actividad contra los dermatofitos, pero no contra las levaduras. Es eficaz para el tratamiento tópico de las dermatofitosis y se encuentra disponible en preparados de venta sin receta. ::: dermatofitos, pág. 544
El yodo inhibe a *Sporothrix*

RESISTENCIA LOS FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS

DEFINICIÓN DE RESISTENCIA

Los conceptos, definiciones y métodos de laboratorio descritos en el capítulo 23 para la resistencia bacteriana son aplicables a los hongos, en términos generales. La susceptibilidad cuantitativa se mide por medio de la concentración inhibitoria mínima (CIM) bajo condiciones que favorecen el crecimiento de los hongos. La amplia gama de tasas de crecimiento y la diversidad de formas de crecimiento (levaduras, hifas, conidias) de varios hongos han añadido variables técnicas a las pruebas, pero hoy en día se dispone de métodos estandarizados. La comparación de CIM con la farmacología permite la clasificación de los hongos como susceptibles o resistentes, pero esto no es útil para el pronóstico clínico con la misma certeza que se observa con las bacterias. Por su naturaleza especializada, la disponibilidad de pruebas de susceptibilidad antimicótica se restringe a centros de alta especialidad y laboratorios de concentración. ::: resistencia antimicrobiana, pág. 320
Los conceptos son similares a los de la resistencia bacteriana
Los métodos de laboratorio son variables

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los mismos mecanismos de resistencia que se observan en las bacterias se encuentran en los hongos. Adiciones importantes incluyen el uso mucho más elevado de mecanismos metabólicos como las bombas de expulsión y los cambios en las vías de síntesis de los hongos. La diferencia más notable es la ausencia completa de desactivación enzimática de los antimicóticos como mecanismo de resistencia. Esto tal vez esté relacionado con la ausencia en los hongos de mecanismos potentes para la transferencia génica como la conjugación y transposición.

Resistencia a los polienos

La anfotericina B se une directamente a la membrana citoplásmica y, por tanto, el único método para resistir esta acción es modificar la composición de la membrana. Se han estudiado cepas poco comunes que muestran una disminución en el contenido de ergosterol de la membrana. Esto limita los sitios primarios de unión.
Disminución del ergosterol de la membrana

Resistencia a la flucitosina

La flucitosina requiere de una permeasa para su entrada a la célula y más tarde de múltiples enzimas para modificar los metabolitos activos. La mutación de cualquiera de estas enzimas ocasiona la desactivación del fármaco. Esto ocurre con facilidad bajo el uso selectivo de 5FC. Es uno de los pocos antimicrobianos en los cuales es predecible el surgimiento de resistencia *durante* el tratamiento de infecciones agudas; ésta es la razón por la cual su uso se limita a combinaciones con otros antimicóticos.
Múltiples enzimas pueden mutar

Resistencia a los compuestos azólicos

Hay cuatro mecanismos principales de resistencia que incluyen a todos los compuestos azólicos. Los dos más importantes incluyen bombas de expulsión y modificación del sitio de acción. Las bombas de expulsión transportan fármacos del interior al exterior de la célula. Algunas bombas actúan para todos los compuestos azólicos, en tanto que otras sólo tienen actividad contra uno de ellos. La alteración de subunidades de la enzima desmetilasa por mutación disminuye la afinidad del compuesto azólico para la enzima. Múltiples mutaciones pueden tener efectos aditivos. ::: bombas de salida, pág. 322
Los compuestos azólicos son expulsados de la célula
Alteración de las enzimas

Los mecanismos metabólicos compensan la presencia del fármaco sin alterar o desactivar de manera directa la enzima. La regulación ascendente de la desmetilasa permite que continúe su acción pese a la unión de los compuestos azólicos a algunas enzimas. Se ha observado que algunas cepas resistentes logran la síntesis de ergosterol por vías alternas, con lo que se evita el paso afectado por los compuestos azólicos.

Regulación ascendente de la desmetilasa o evitación del paso afectado por los compuestos azólicos

Resistencia a las equinocandinas

Aunque las equinocandinas son relativamente nuevas, ya se ha observado resistencia con su uso. El mecanismo es la alteración del sitio donde ejercen sus efectos. Las mutaciones en subunidades de glucano sintetasa se han correlacionado con incrementos en la CIM de hasta 1 000 veces. ::: alteración del sitio de acción, págs. 323 y 324

Sintetasa mutante

ELECCIÓN DE ANTIMICÓTICOS

Al igual que con cualquier quimioterapia, la selección de los fármacos antimicóticos para el tratamiento de micosis superficiales, subcutáneas y sistémicas implica sopesar la probable eficacia contra los efectos tóxicos. Los factores a considerar incluyen: 1) la amenaza que constituyen la morbilidad o mortalidad para una infección específica, 2) estado inmunitario del paciente, 3) toxicidad del antimicótico y 4) la probable actividad del fármaco antimicótico contra el hongo. En el caso de micosis superficiales, los riesgos del tratamiento apropiado son pequeños y pueden utilizarse varios fármacos tópicos. En el otro extremo, un individuo con inmunodepresión probablemente deberá ser tratado en forma intensiva con fármacos de acción sistémica para una infección micótica sistémica demostrada o sospechada. Por lo común no se dispone de pruebas de susceptibilidad y por tanto las decisiones con respecto a qué fármaco debe utilizarse por lo común se llevan a cabo con bases empíricas. Incluso cuando se guían por pruebas *in vitro*, las fallas terapéuticas son particularmente comunes en individuos con inmunodepresión. Se espera que la adición de nuevos fármacos con actividad contra la pared celular tenga un efecto favorable en los resultados.

CAPÍTULO 44

Dermatofitos, *Sporothrix* y otros hongos superficiales y subcutáneos

Los hongos patógenos menos invasores son los dermatofitos y otros hongos superficiales que se encuentran adaptados a las capas externas queratinizadas de la piel. Los hongos subcutáneos van un paso más allá, al extenderse por debajo de los tejidos cutáneos, pero rara vez invaden tejidos más profundos. Ambos se revisan en este capítulo y se resumen en el **cuadro 44-1**.

HONGOS SUPERFICIALES

Dermatofitos

Las dermatofitosis son infecciones superficiales de la piel y de los anexos cutáneos, por lo común conocidas como tiñas (**figura 44-1**), "pie de atleta" y tiña inguinal. Son causadas por hongos de tres géneros a los que en conjunto se conoce como dermatofitos. Estos hongos están muy adaptados a los tejidos no vivos, queratinizados, de uñas, pelo y estrato corneal de la piel. El origen de la infección pueden ser humanos, animales o el suelo.

Micología

Los tres géneros de dermatofitos de importancia médica (que literalmente significa "plantas cutáneas") son *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*. Se diferencian sobre todo con base en la morfología de sus macroconidias y la presencia de microconidias. Muchas especies causan infecciones por dermatofitos; las más comunes se muestran en el cuadro 44-1. Precisan de unos cuantos días a una semana o más para iniciar su crecimiento. La mayor parte de ellos crece mejor a 25 °C en agar de Sabouraud, que es el que suele utilizarse para el cultivo. Las hifas se encuentran tabicadas y sus conidias pueden originarse directamente de las hifas o en conidióforos. Quizá puedan o no formarse pequeñas microconidias; sin embargo las macroconidias, que son más grandes y más distintivas, suelen ser la base para la identificación.

Forman hifas tabicadas, macroconidias y microconidias

Los géneros principales incluyen *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*

Crecen mejor a 25 °C

Enfermedades por dermatofitos

CÁPSULA CLÍNICA

Las dermatofitosis son erupciones de progresión lenta de la piel y anexos cutáneos, que pueden ser de aspecto desagradable, pero no son dolorosas ni ponen en riesgo la vida. Las manifestaciones clínicas (y los nombres) varían dependiendo de la naturaleza de la respuesta inflamatoria de la piel, pero por lo común incluyen eritema, induración, prurito y descamación. La más frecuente es la tiña, que se caracteriza por su forma anular y bordes irregulares en el borde de avance de la zona de crecimiento de dermatofitos.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen diferencias ecológicas y geográficas en la aparición de los diversos tipos de dermatofitos. Algunos se encuentran adaptados principalmente a la piel de seres humanos, otros a la piel de animales y otros más al ambiente. Todos pueden actuar como origen para la infección de humanos. Los animales domésticos y silvestres, lo que incluye perros y gatos, sufren infección con ciertos dermatofitos y constituyen un gran reservorio para la infección de seres humanos. Hay diferencias entre los climas tropicales y templados en cuanto al número de casos y aislamiento de orígenes diferentes a las personas. Muchas de estas diferencias cambian conforme se modifica la población.

Los reservorios pueden ser humanos, animales o tierra

La transmisión de persona a persona por lo común requiere contacto estrecho con un individuo o con un animal infectado, porque los dermatofitos tienen baja infectividad y virulencia. La transmisión por lo común tiene lugar en familias o en situaciones que permiten el contacto con piel o cabellos desprendidos, por ejemplo en peluquerías o en vestidores. No se requieren precauciones especiales además del lavado de manos cuando personal sanitario tiene contacto con un paciente infectado.

La transmisión requiere contacto con piel o cabello intactos o desprendidos

CUADRO 44-1 Agentes de las micosis superficiales y subcutáneas

	CRECIMIENTO MICÓTICO			
HONGO	**EN LA LESIÓN**	**EN CULTIVO (25 °C)**	**SITIO DE LA INFECCIÓN**	**ENFERMEDAD**
Dermatofitos				
Microsporum canis	Hifa tabicada	Moho	Piel, cabello[a]	Tiña
Microsporum audouini	Hifa tabicada	Moho	Cabello[a]	Tiña
Microsporum gypseum	Hifa tabicada	Moho	Piel, cabello	Tiña
Trichophyton tonsurans	Hifa tabicada	Moho	Piel, cabello, uñas	Tiña
Trichophyton rubrum	Hifa tabicada	Moho	Piel, cabello, uñas	Tiña
Trichophyton mentagrophytes	Hifa tabicada	Moho	Piel, cabello	Tiña
Trichophyton violaceum	Hifa tabicada	Moho	Piel, cabello, uñas	Tiña
Epidermophyton floccosum	Hifa tabicada	Moho	Piel	Tiña
Otros hongos superficiales				
Malassezia furfur[b]	Levadura (micelios)[c]	Levadura	Piel (rosada a parda)[d]	Pitiriasis versicolor
Hortaea werneckii[e]	Hifa tabicada, células elipsoidales	Levadura (moho)	Piel (parda a negruzca)[d]	Tiña negra
Trichosporon cutaneum	Hifa tabicada	Moho	Cabello (blanco)[b]	Piedra blanca
Piedraia hortae	Hifa tabicada	Moho, ascosporas	Cabello (negruzco)[b]	Piedra negra
Hongos subcutáneos				
Sporothrix schenckii	Levadura cilíndrica (poco común)	Moho	Subcutánea, diseminación linfática	Esporotricosis
Fonsecaea pedrosoi	Cuerpo muriforme[f]	Moho	Lesiones verrugosas en los pies	Cromoblastomicosis
Phialophora verrucosa	Cuerpo muriforme[f]	Moho	Lesiones verrugosas en los pies	Cromoblastomicosis
Cladophialophora (Cladosporium) carrionii	Cuerpo muriforme[f]	Moho	Lesiones verrugosas en los pies	Cromoblastomicosis

[a] Las muestras presentan fluorescencia bajo la luz ultravioleta.
[b] Antes conocida como *Pityrosporum orbiculare*.
[c] Denota un dato menos frecuente.
[d] Color de las lesiones clínicas.
[e] Antes denominado *Cladosporium werneckii*.
[f] Estructura de aspecto similar a una levadura de múltiples compartimientos.

PATOGÉNESIS

Las dermatofitosis inician con lesiones cutáneas traumáticas menores que se ponen en contacto con hifas de dermatofitos desprendidas de otro tejido infectado. La susceptibilidad puede incrementarse por medio de factores locales, como la composición de ácidos grasos en la superficie. Una vez que penetra en el estrato cutáneo, el microorganismo puede proliferar en las capas queratinizadas de la piel con la colaboración de varias proteinasas. La evolución de la infección depende de la ubicación anatómica, humedad y dinámica del crecimiento, así como de la descamación cutánea, velocidad y extensión de la respuesta inflamatoria y de la especie que causa la infección. Por ejemplo, si el organismo crece con gran lentitud en el estrato córneo y no hay retraso en el recambio cutáneo por descamación, la infección tendrá corta duración y causará pocos signos y síntomas. La inflamación tiende a incrementar el crecimiento cutáneo y las tasas de descamación y ayuda a limitar la infección, en tanto que los fármacos inmunodepresores como los corticosteroides disminuyen el desprendimiento de las capas queratinizadas y tienden a prolongar la infección. La invasión a estructuras profundas es extremadamente rara.

Las infecciones iniciales ocurren a través de laceraciones cutáneas menores

El equilibrio entre el crecimiento del hongo y la descamación de la piel determina el resultado final

La mayor parte de las infecciones ceden en forma espontánea, pero aquellos casos en que las tasas de crecimiento micótico y la descamación se encuentran en equilibrio y aquellos casos en los cuales la respuesta inflamatoria es mala tienden a tornarse crónicos. La diseminación lateral de la infección y su inflamación asociada producen el borde característico, que en algún tiempo se creyó correspondía a túneles de gusanos. Esto explica el origen de su nombre común en inglés (***ringworm***) y de su término en latín *tinea* (gusano), que a menudo se aplica a las formas clínicas de la enfermedad (figura 44-1).

Una respuesta inflamatoria débil ocasiona infección crónica

La infección puede diseminarse de la piel a otras estructuras queratinizadas, como cabello y uñas, o bien, pueden estas estructuras ser invadidas al inicio. El tallo del cabello es penetrado por las

FIGURA 44-1. Tiña. Las lesiones anulares en este antebrazo son ocasionadas por el borde de avance de *Trichophyton mentagrophytes*. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

hifas (**figura 44-2**), las cuales se extienden como artroconidias, ya sea exclusivamente en el tallo del cabello (endotrix) o tanto dentro como fuera del tallo (ectotrix). El resultado final es el daño a la estructura del cabello, el cual a menudo se desprende. Puede aparecer pérdida de cabello en la base y la obstrucción del folículo piloso con elementos micóticos. La invasión del hecho ungueal causa una reacción de hiperqueratosis, que causa el desprendimiento o deformidad de la uña.

El tallo del cabello es penetrado por las hifas y se rompe

INMUNIDAD

La mayor parte de las infecciones por dermatofitos pasan a través de una etapa inflamatoria hasta la curación espontánea. Los fagocitos son capaces de utilizar vías oxidativas para destruir los hongos tanto intracelulares como extracelulares. Poco se sabe con respecto a los factores que median la respuesta del hospedador en estas infecciones que ceden en forma espontánea o si confieren inmunidad a exposiciones subsiguientes. Llegan a formarse anticuerpos durante la infección, pero no tienen una función inmunitaria conocida. La mayor parte de la evidencia clínica y experimental señala la importancia de la respuesta T_H1 mediada por linfocitos T, al igual que con otras infecciones micóticas. El momento de aparición de la respuesta inflamatoria con respecto a la infección se correlaciona con la aparición de hipersensibilidad tardía, y la resolución de la infección se relaciona con respuestas de linfocitos T blastógenos. El incremento de la descamación con la respuesta inflamatoria ayuda a eliminar la piel infectada.

Ocurren respuestas de hipersensibilidad tardía

La respuesta inmunitaria celular es la más importante

En ocasiones las infecciones por dermatofitos pueden tornarse crónicas y diseminadas. Esta progresión se relaciona con factores del microorganismo y del hospedador. Casi 50% de estos pacientes tienen enfermedades subyacentes que afectan la respuesta inmunitaria, o bien, han recibido tratamientos recientes que comprometen la función de los linfocitos T. Estas infecciones crónicas se relacionan en particular con *Trichophyton rubrum*, al cual tanto las personas sanas como los individuos con inmunodepresión parecen presentar baja respuesta. Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo el microorganismo es capaz de crecer sin estimular una gran respuesta inflamatoria, lo cual aún no se dilucida.

La infección diseminada se asocia con defectos de los linfocitos T y con *T. rubrum*

Dermatofitosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Las infecciones por dermatofitos van desde la colonización inadvertida hasta las erupciones cutáneas progresivas crónicas que duran meses o años y que causan molestias y desfiguración considerables. Los dermatólogos a menudo dan un nombre propio para cada enfermedad, por ejemplo tiña de la cabeza (cuero cabelludo; **figura 44-3A**), tiña de los pies ("pie de atleta"), tiña de las manos, tiña inguinal, tiña de la barba y tiña ungueal. Las infecciones cutáneas no incluidas en esta lista anatómica se denominan tiña del cuerpo. Hay algunas diferencias clínicas, etiológicas y epidemiológicas entre estas infecciones, pero representan la misma enfermedad en diferentes ubicaciones anatómicas. En el cuadro 44-1 se muestran las principales diferencias entre agentes causales que infectan distintos sitios.

La enfermedad en diversos sitios de la piel se conoce como "tiña"

La infección del cabello inicia con una pápula eritematosa alrededor del tallo del cabello, lo que progresa a descamación del cuero cabelludo, cambios de coloración y por último fractura del cabello. La diseminación a los folículos pilosos adyacentes progresa con un patrón anular, dejando cabellos rotos, con cambios de coloración y en ocasiones con puntos negros en el sitio donde se carece de cabello, pero en los cuales la infección ha alcanzado el folículo. El grado

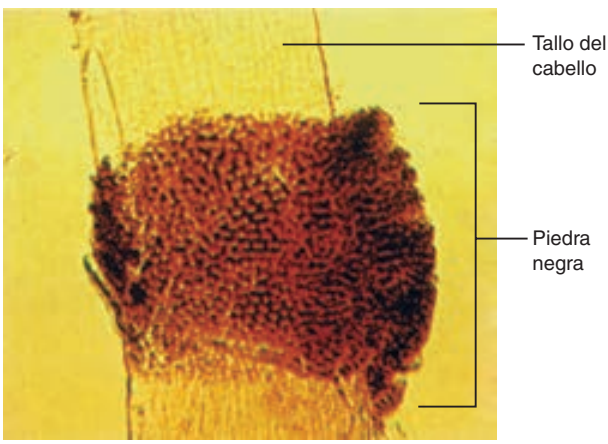
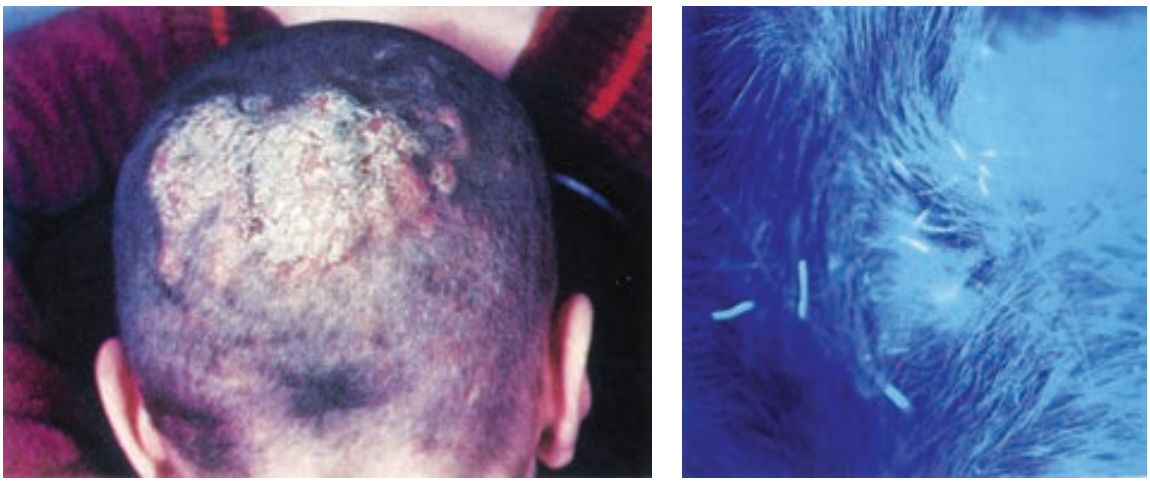


FIGURA 44-2. Piedra negra. Observe la invasión por *Piedraia hortae* en el interior (endotrix) y exterior (exotrix) del tallo del cabello. La invasión por dermatofitos tiene un patrón similar. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)



A B

FIGURA 44-3. Tiña de la cabeza. A. Tiña del cuero cabelludo con lesiones superficiales y pérdida de cabello. **B.** Acercamiento utilizando una lámpara de luz ultravioleta (lámpara de Wood) que revela fragmentos pilosos fluorescentes. En el cultivo se obtuvo *Microsporum audouinii.* (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

de respuesta inflamatoria afecta de manera notable el aspecto clínico y en ocasiones produce síntomas generales. En la mayor parte de los casos, los síntomas son mínimos con excepción de prurito.

La infección de los cabellos ocasiona prurito y pérdida de cabello

Las lesiones cutáneas inician con un patrón similar y aumentan de tamaño para formar bordes eritematosos bien delimitados con piel de aspecto casi normal en el centro. Pueden fusionarse múltiples lesiones para dar origen a patrones geométricos inusuales en la piel. Las lesiones pueden aparecer en cualquier ubicación, pero son particularmente comunes en pliegues cutáneos húmedos. La obesidad y el uso de ropa ajustada incrementan la susceptibilidad a la infección en la región inguinal y en los pliegues submamarios. Otra forma de infección que se manifiesta por descamación y formación de fisuras en los espacios interdigitales de los pies se conoce como **tiña de los pies** (**"pie de atleta"**). La humedad y maceración de la piel proporcionan el modo de entrada.

La presencia de áreas húmedas y de pliegues cutáneos favorece la infección de la piel

Las infecciones del lecho ungueal primero causan cambios de coloración del tejido subungueal; más tarde hiperqueratosis con cambio aparente del color de la placa ungueal a causa de la infección subyacente. La infección directa de la placa ungueal es poco común. La progresión de la hiperqueratosis y la inflamación relacionada causan alteración de la forma de la uña, pero con la aparición de pocos síntomas hasta que se desprende o deforma la uña con exposición del tejido blando adyacente.

La hiperqueratosis puede desalojar el lecho ungueal

DIAGNÓSTICO

El objetivo de los procedimientos diagnósticos es diferenciar las dermatofitosis de otras causas de inflamación cutánea. Las infecciones causadas por bacterias, otros hongos y trastornos no infecciosos (p. ej., psoriasis y dermatitis de contacto) pueden tener manifestaciones clínicas similares. El paso más importante es la revisión microscópica de material obtenido de las lesiones para detectar la presencia de hongos. Las preparaciones con hidróxido de potasio (KOH) o fluoruro de calcio blanco del tejido descamado obtenido por raspado del borde activo de la lesión muestra la presencia de hifas tabicadas. El examen de los cabellos infectados revela hifas y artroconidias que penetran en el tallo del cabello. Los cabellos rotos proporcionan los mejores resultados. Algunas variantes de dermatofitos presentan fluorescencia, y la selección de cabellos para estudio puede facilitarse con el uso de una lámpara de luz ultravioleta (lámpara de Wood) (figura 44-3B). ::: preparación con KOH, pág. 532

Las preparaciones de piel descamada y cabellos infectados con KOH demuestran la presencia de hifas

Algunos dermatofitos muestran fluorescencia

El mismo material utilizado para examen directo puede cultivarse para el aislamiento del dermatofito causal y demostración de las conidias típicas (**figura 44-4**), las cuales no se producen en las lesiones clínicas. Las infecciones leves con datos clínicos típicos y preparaciones positivas con KOH a menudo no son cultivadas porque el tratamiento clínico no se modifica de manera significativa con la identificación del hongo causal. Las infecciones clínicas típicas con preparaciones con KOH negativas requieren cultivo. La principal razón para los resultados negativos falsos en la prueba con KOH es que no es posible obtener muestras de raspado o de cabellos en forma apropiada; se han utilizado con éxito técnicas de amplificación de ácidos nucleicos de muestras obtenidas de la piel y de uñas por medio de raspado, pero su uso es limitado.

El cultivo se utiliza cuando las preparaciones con KOH son negativas

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Muchas infecciones cutáneas locales se resuelven en forma espontánea sin quimioterapia. Las que no ceden de manera espontánea pueden tratarse con tolnaftato, alilaminas o compuestos azólicos tópicos (miconazol, clotrimazol, cetoconazol, oxiconazol). Las infecciones del lecho ungueal y las infecciones cutáneas más extensas requieren tratamiento sistémico con griseofulvina o itraconazol y terbinafina, a menudo combinadas con tratamiento tópico. El tra-

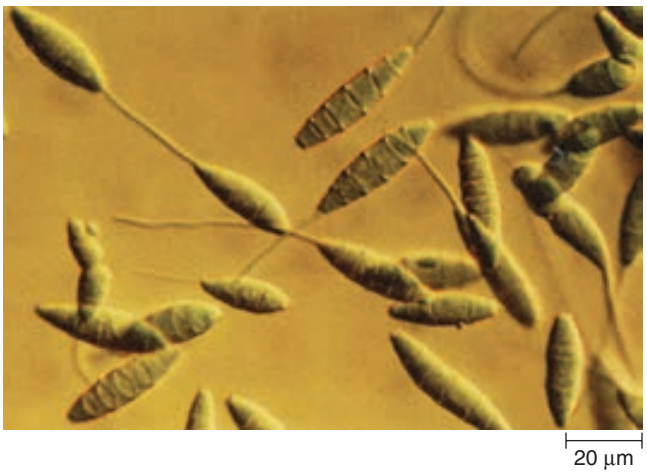


FIGURA 44-4. Grandes macroconidias de aspecto navicular de *Microsporum gypseum*. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr; Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

tamiento debe continuarse por semanas o meses y pueden ocurrir recaídas. Los fármacos queratolíticos (ungüento de Whitfield) pueden ser de utilidad para reducir el tamaño de las lesiones de hiperqueratosis. Las infecciones por dermatofitos por lo común se previenen con medidas de higiene general. No existen medidas preventivas específicas, como el uso de vacunas.
El tolnaftato tópico, las alilaminas o los azoles suelen ser suficientes
La griseofulvina sistémica o los azoles se usan en casos refractarios

Otras micosis superficiales

La **tiña versicolor** ocurre en climas tropicales y templados; se caracteriza por áreas aisladas de hipopigmentación o hiperpigmentación asociadas con induración y descamación. Las lesiones se encuentran en el tronco y brazos con coloraciones que van desde el rosado hasta el amarillento-pardusco, de donde adquiere su nombre de *versicolor*. Hongos del género *Malassezia*, de los cuales el más común es *M. furfur,* son la causa de pitiriasis versicolor; estos microorganismos pueden observarse en muestras de raspado cutáneo como grupos de células de levaduras en gemación mezcladas con hifas. Crecen en forma de hifas en medios de cultivo enriquecidos con lípidos.
M. furfur requiere lípidos para su crecimiento

La **tiña negra** es otra infección tropical que se caracteriza por lesiones maculares pardas-negruzcas, por lo común ubicadas en palmas de las manos o plantas de los pies. Hay poca inflamación o descamación y la infección se limita al estrato córneo. La causa es *Hortaea werneckii*, un hongo con pigmento negruzco que se encuentra en la tierra y en otros sitios del ambiente. Las muestras obtenidas por raspado de las lesiones muestran hifas tabicadas, pigmentadas de color negruzco. En cultivo, el crecimiento inicial ocurre en forma de levadura, con desarrollo lento de los elementos en forma de hifas.
H. werneckii produce lesiones de color negruzco

La **piedra** es una infección del cabello que se manifiesta con nódulos negruzcos o blanquecinos unidos al tallo del cabello. La piedra blanca (causada por *Trichosporon cutaneum*) infecta el tallo del cabello en las formas de hifa, las cuales se fragmentan para dar origen a yemas ocasionales. La piedra negra (causada por *Piedraia hortae*) muestra hifas ramificadas en secciones de cabello (figura 44-2).
La piedra negra y la blanca son infecciones del tallo del cabello

HONGOS SUBCUTÁNEOS

La asignación de hongos a la categoría de hongos subcutáneos es un tanto arbitraria, porque los hongos patógenos pueden producir muchas manifestaciones subcutáneas como parte de su espectro patológico. Aquellos revisados en esta sección se introducen por medios traumáticos a través de la piel y por lo común se limitan a los tejidos subcutáneos, vasos linfáticos y tejidos contiguos. Rara vez se diseminan a órganos distantes. Las enfermedades que pueden causar incluyen esporotricosis, cromoblastomicosis y micetoma. Sólo la esporotricosis tiene un agente causal único, *Sporothrix schenckii*. La cromoblastomicosis y el micetoma son síndromes clínicos con múltiples causas de origen micótico.

Sporothrix

Sporothrix schenckii

S. schenckii es un hongo dimórfico que crece como una levadura cilíndrica de 3 a 5 mm en tejidos y en cultivo a 37 °C. El moho, que crece en cultivo a 25 °C, probablemente es la forma infecciosa. Las hifas son delgadas y tabicadas y producen grupos de conidias en el extremo de conidióforos delicados. *S. schenckii* es capaz de sintetizar melanina, la cual está presente en las conidias.
Los conidióforos de los mohos se convierten en levaduras cilíndricas

Esporotricosis

CÁPSULA CLÍNICA

Sporothrix schenckii se encuentra ampliamente distribuido en tierra y otros materiales orgánicos en el ambiente. La esporotricosis inicia con la inyección de una conidia del microorganismo en el tejido subcutáneo. El evento típico es una lesión por punción con una espina o una astilla en la mano. *S. schenckii* inicia un proceso inflamatorio lento que sigue el trayecto de los vasos linfáticos del sitio de origen. Se produce una úlcera superficial, pero rara vez el microorganismo invade tejidos más profundos.

EPIDEMIOLOGÍA

S. schenckii es un saprófito ubicuo que se encuentra en particular en el heno, musgo, tierra (lo que incluye tierra para macetas) y material

vegetal en descomposición así como en las superficies de varias plantas. La infección se adquiere por inoculación traumática a través de la piel por medio de material que contiene el microorganismo. La exposición es en gran medida ocupacional o relacionada con actividades recreativas. La piel de los jardineros, granjeros y trabajadores rurales con frecuencia sufre traumatismos por punción con espinas o con otros materiales que pueden estar contaminados con conidias de *S. schenckii*. Un brote epidémico inusual de esporotricosis afectó a casi 3 000 mineros y se detectó *S. schenckii* en la madera utilizada para dar sostén a las paredes de la mina. En 1988 un brote epidémico afectó a 15 estados de EUA y se detectó su origen en el musgo *Sphagnum*. La infección en ocasiones se adquiere por contacto directo con pus infectado o a través del aparato respiratorio; sin embargo, estos modos de infección son mucho menos comunes que la vía cutánea.

Es un saprófito presente en la tierra que se introduce por medio de traumatismos
Enfermedad ocupacional de jardineros y granjeros
Los brotes epidémicos incluyen orígenes como la madera y musgo

PATOGÉNESIS

Las conidias y las células de levadura de *S. schenckii* son capaces de unirse a la matriz de proteínas extracelulares, como la fibronectina, laminina y colágena. La multiplicación local de los organismos estimula reacciones inflamatorias granulomatosa y piógena aguda. La presencia de melanina en las conidias infecciosas puede facilitar la supervivencia en etapas iniciales de la infección, porque se sabe que protege al hongo contra la destrucción oxidativa en tejidos y en el interior de los macrófagos. Están presentes proteinasas similares a las observadas en otros patógenos micóticos, pero no se ha establecido conexión con la virulencia. La infección se disemina sobre los trayectos de los vasos linfáticos y reproduce las lesiones inflamatorias originales a intervalos. Los microorganismos son escasos en las lesiones en humanos.

La superficie se une a la matriz extracelular
Gracias a la melanina se resiste la destrucción por oxidación

INMUNIDAD

Algunos estudios indican que la exposición a *S. schenckii* es bastante común y que existe un alto nivel de inmunidad innata. La respuesta celular a la infección es mixta. El incremento en la frecuencia y gravedad de la enfermedad diseminada en pacientes con trastornos de los linfocitos T apunta a respuestas T_H1 como el mecanismo inmunitario primario. Los anticuerpos no participan en la respuesta inmunitaria.

La inmunidad celular es el principal mecanismo de defensa

Esporotricosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Las lesiones cutáneas inician como pápulas indoloras que se desarrollan unas cuantas semanas a unos cuantos meses después de la inoculación. Su localización por lo común se explica de acuerdo con la exposición ocupacional; más a menudo se ven afectadas las manos. Las pápulas aumentan de tamaño con lentitud y finalmente sufren ulceración, dejando una úlcera. Por lo común hay engrosamiento de los vasos linfáticos y pueden aparecer lesiones pustulosas o nodulares firmes alrededor del sitio primario de infección o en otros sitios a lo largo de los vasos linfáticos (**figura 44-5**). Una vez que se presenta la ulceración, las lesiones suelen tornarse crónicas. A menudo se desarrollan múltiples úlceras si no se inicia tratamiento para la enfermedad. Los síntomas están relacionados directamente con las áreas locales de infección. Es poco común la presencia de síntomas y signos generales.

Las pápulas cutáneas por lo común se ulceran
La afección de los vasos linfáticos crea múltiples lesiones

En ocasiones la diseminación ocurre por otras vías. Los huesos, ojos, pulmones y sistema nervioso central son susceptibles a la infección progresiva si el microorganismo alcanza estos órganos; sin

A B

FIGURA 44-5. Esporotricosis. A. Esta infección inició en un dedo de la mano y se diseminó hasta el brazo, dejando lesiones satélite. Si no se tratan estas lesiones, evolucionarán a úlceras. **B.** Un caso más avanzado que inició con la inoculación en el pie. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, Vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

embargo, tal diseminación ocurre en menos de 1% de los casos. Se presenta esporotricosis pulmonar primaria, pero es bastante rara.
La infección profunda es poco común

DIAGNÓSTICO

El examen microscópico directo de *S. schenckii* suele dar malos resultados porque por lo común hay muy pocos microorganismos para detectarlos con facilidad en las preparaciones con KOH. Incluso, las muestras con tinción especial y cortes seriados suelen ser negativas, aunque la presencia de una estructura histopatológica, el cuerpo asteroide, suele sugerir la enfermedad. Esta estructura se compone de levaduras de *S. schenckii* rodeadas por material eosinofílico amorfo en disposición radial. El diagnóstico definitivo depende del cultivo del pus o tejido infectado. El microorganismo crece en 2 a 5 días en todos los medios utilizados con frecuencia en micología médica. La identificación requiere de la demostración de las conidias típicas y de dimorfismo.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La esporotricosis cutánea se trató durante mucho tiempo con soluciones saturadas de yoduro de potasio administradas por vía oral. Este tratamiento ha sido sustituido con itraconazol para todas las formas de la enfermedad. Las infecciones pulmonares y sistémicas pueden requerir el uso adicional de anfotericina B. La erradicación del reservorio ambiental de *S. schenckii* no suele ser práctico, aunque los brotes epidémicos en minas antes mencionados se interrumpieron al aplicar sustancias antimicóticas a la madera de los soportes de la mina.
El yoduro de potasio tiene actividad contra los hongos cutáneos
Es necesario el uso de anfotericina B o itraconazol para la enfermedad progresiva

CROMOBLASTOMICOSIS

La cromoblastomicosis es una enfermedad tropical causada por múltiples hongos de los géneros *Fonsecaea, Phialophora* y *Cladophialophora* (*Cladosporium*). La enfermedad por lo común ocurre en pies o piernas. Tiene el aspecto de pápulas que se desarrollan en estructuras con descamación, de aspecto verrugoso, por lo general en la parte inferior del pie. Las lesiones completamente desarrolladas tienen aspecto de coliflor. Ocurre extensión por medio de lesiones satélite; es un trastorno de evolución lenta e indoloro que no afecta los conductos linfáticos. El microorganismo se encuentra en la tierra de regiones endémicas y la mayor parte de las infecciones ocurre en individuos que trabajan descalzos.
Varias especies producen lesiones pigmentadas de aspecto verrugoso en regiones tropicales

Una característica ecológica sobresaliente es la presencia de estructuras de color pardo, de pared gruesa, multitabicadas, de 5 a 12 mm, denominadas cuerpos muriformes en los cortes histológicos. Puede demostrarse la presencia de hifas tabicadas ramificadas en las preparaciones con KOH obtenidas por raspado. En cultivo crecen mohos de color oscuro, pero pueden tardar semanas para aparecer y pasar periodos más prolongados aún para que se observen las conidias características. Se han utilizado la cirugía y el tratamiento antimicótico para la cromoblastomicosis, pero los resultados en la enfermedad avanzada son desalentadores. La flucitosina o itraconazol han sido los fármacos antimicóticos utilizados más a menudo.
En los tejidos se observan cuerpos segmentados de color pardo

MICETOMA

Micetoma es el término clínico utilizado para la infección relacionada con traumatismo del pie que causa inoculación de cualquiera de una docena de hongos diferentes. Los actinomicetos como *Nocardia* pueden producir enfermedad similar. El aspecto clínico es de induración masiva con senos que drenan material purulento. Algunos de los hongos que causan micetoma tienen distribución geográfica amplia; sin embargo, la mayor parte de los casos ocurre en regiones tropicales, tal vez por la presencia de piel con humedad y maceración crónicas que predispone a la aparición del micetoma, más a menudo en aquellos que caminan descalzos en climas tropicales. Esto se ilustra con el caso de un remero en Seattle que desarrolló un micetoma; fue el único miembro de la tripulación que insistió en remar descalzo. Una vez que se ha establecido la micosis, el tratamiento del micetoma es difícil. Ningún antimicótico es de particular utilidad. Las características microbiológicas precisas dependen del microorganismo involucrado. Por lo común hay hifas en los tejidos, pero puede ser difícil demostrar su presencia por la tendencia a formar gránulos de microcolonias. ::: *Nocardia*, pág. 391
Múltiples hongos pueden causar la enfermedad
El traumatismo a los pies desnudos inyecta el hongo

ESTUDIO DE CASO

TUMORACIÓN CEFÁLICA

Un niño de cuatro años de edad fue llevado a consulta por su madre con el médico familiar para la valoración de una tumoración de dos meses de evolución, de crecimiento lento, en la región posterior de la cabeza. El niño no tenía otros hermanos ni mascotas en su hogar. Permanecía en una guardería de lunes a viernes mientras trabajaba su madre. La exploración reveló un niño feliz, alerta, sin angustia. Presentaba una lesión elevada, con descamación, de 3.5 cm de diámetro con unas cuantas pústulas puntiformes en la cara posterior del cuero cabelludo. La preparación del material de la lesión con KOH fue negativa. El cultivo para hongos del material obtenido de la lesión fue positivo para hongos con numerosas microconidias y macroconidias típicas de *Microsporum*.

PREGUNTAS

¿Cuál es el origen más probable de la infección del niño?

A. Los padres
B. Los niños de la guardería
C. Animales
D. Insectos
E. Alimentos

■ ¿Cuál es el nicho humano donde el microorganismo prolifera mejor?

A. Fibronectina
B. Macrófagos
C. Células M
D. Queratina

■ ¿Qué estudio adicional hubiera permitido establecer el diagnóstico de esta infección mientras el niño se encontraba en el consultorio del médico?

A. Estudios radiológicos
B. Pruebas serológicas
C. Luz ultravioleta
D. Biopsia
E. Sonda de DNA

RESPUESTAS

1(B), **2**(D), **3**(C)

CAPÍTULO 45

Candida, *Aspergillus*, *Pneumocystis* y otros hongos oportunistas

Los hongos que se revisan en este capítulo suelen ser parte de la flora normal o se encuentran como saprófitos en el ambiente. Con la alteración de las defensas del hospedador, pueden producir enfermedades que varían desde infecciones superficiales de la piel o de mucosas hasta afección sistémica de múltiples órganos. Las infecciones oportunistas más comunes son causadas por la levadura *Candida albicans*, un microorganismo que se encuentra de manera normal en la flora gastrointestinal y genital, así como el moho *Aspergillus*, que se encuentra por lo común en el ambiente. *Pneumocystis* es una causa prominente de neumonía en individuos con SIDA y solía considerarse un parásito con base en su morfología. El **cuadro 45-1** resume las enfermedades causadas por estos hongos oportunistas.

CANDIDA: CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los hongos del género *Candida* por lo común crecen como levaduras redondeadas, ovales o con forma de yema de 4 a 6 μm **(figura 45-1)** bajo la mayor parte de las condiciones y temperaturas. En ciertas condiciones, incluidas aquellas que se encuentran en la infección, pueden formar hifas. Algunas especies forman clamidoconidias en cultivo. La identificación de los hongos del género *Candida* se basa en la combinación de características bioquímicas, enzimáticas y morfológicas, por ejemplo la asimilación de carbohidratos, capacidad de fermentación y la capacidad de producir hifas, tubos germinales y clamidoconidias. De las más de 150 especies del género *Candida*, menos de 10 aparecen como causa de enfermedad en humanos. Debe prestarse particular atención a la diferenciación de *C. albicans* de otras especies, porque con mucho es la causa más común de enfermedad.

La formación de hifas y clamidoconidias es característica distintiva
La asimilación y fermentación de carbohidratos determinan la especie del hongo

La mayor parte de los hongos del género *Candida* crecen con rapidez en agar de Sabouraud y en medios bacteriológicos enriquecidos, como agar sangre. En agar sangre, después de una noche de incubación se producen colonias lisas, blanquecinas, de 2 a 4 mm, similares a las producidas por estafilococos. La aireación de los cultivos favorece su aislamiento. El procedimiento de identificación primaria incluye la diferenciación presuncional de *Candida albicans* de otros hongos del género *Candida* con la prueba de tubo germinal (vea el texto que se presenta a continuación). Las cepas negativas en el tubo germinal pueden identificarse por medios bioquímicos o reportarse como "levadura, no *C. albicans*", dependiendo de su importancia clínica aparente. ::: levaduras y mohos, pág. 528
Con rapidez produce colonias similares a las de estafilococo
C. albicans produce tubos germinales

Candida albicans

Micología

C. albicans crece con diversas morfologías, más a menudo como levadura con gemación mediante la formación de blastoconidias. *C. albicans* también es capaz de formar hifas, lo que es estimulado por cambios en condiciones como la temperatura, pH y nutrientes dis-

CUADRO 45-1 Agentes que causan micosis oportunistas

		CRECIMIENTO			
MICROORGANISMO	**TEJIDO**	**CULTIVO A 25 °C**	**CULTIVO A 37 °C**	**ORIGEN**	**INFECCIÓN**
Candida	Levaduras (hifas)[a]	Levaduras (hifas)[a]	Levadura	Endógeno	Piel, mucosas, vías urinarias, diseminada
Aspergillus	Hifas (tabicadas)	Moho	Moho	Ambiental	Pulmonar, diseminada
Zigomicetos[b]	Hifas (no tabicadas)	Moho	Moho	Ambiental	Rinocerebral, pulmonar, diseminada
Pneumocystis	Esporas elípticas	Ninguna[c]	Ninguna[c]	Se desconoce	Neumonía

[a] Característica menos común; también se reproducen en seudohifas.
[b] Géneros tales como *Absidia*, *Mucor* y *Rhizopus*.
[c] No crece en cultivo.

FIGURA 45-1. *Candida albicans.* Micrografía electrónica que muestra el dimorfismo, tanto en blastoconidias como en hifas. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

ponibles. Cuando se observa en sus etapas iniciales aún unida a la célula de la levadura, estas hifas tienen el aspecto de retoños y se denominan tubos germinales (**figura 45-2A**). Otras formas elongadas con restricciones a intervalos se denominan **seudohifas** porque carecen de paredes paralelas y de la tabicación que se observa en las hifas verdaderas. Hay evidencia de que estas tres formas tienen un estímulo y regulación genéticas diferentes, lo que hace de *C. albicans* un hongo polimórfico. A menos que se especifique lo contrario, el término **hifas** se utiliza para referirse a las hifas verdaderas y seudohifas. Bajo ciertas condiciones las hifas también desarrollan una **clamidoconidia** terminal característica, con engrosamiento de la pared (figura 45-2B).

Se forman levaduras, hifas y seudohifas

En cultivo se desarrollan clamidoconidias en las hifas

La pared celular de *C. albicans* está constituida por una mezcla de polisacáridos de manano, glucanos y quitina sola o en complejos con proteínas. Una capa externa fibrilar se extiende desde la superficie y contiene varias glucoproteínas y complejos de manano con proteínas denominadas manoproteínas. La composición exacta de la pared celular y de los componentes de la superficie varía bajo diferentes condiciones de crecimiento. ::: Pared celular micótica, pág. 527

La pared celular incluye manoproteínas de superficie

Candidiasis

CÁPSULA CLÍNICA

La candidiasis ocurre en formas localizada y diseminada. La forma localizada se observa como eritema y placas blanquecinas en pliegues cutáneos húmedos (eritema del pañal) o en superficies mucosas (algodoncillo oral). También puede causar prurito y secreción blanquecina viscosa en casos de vulvovaginitis. La enfermedad diseminada y en tejidos profundos se limita de manera casi exclusiva a los individuos con inmunodepresión. La neumonía difusa y la afección de las vías urinarias son especialmente comunes.

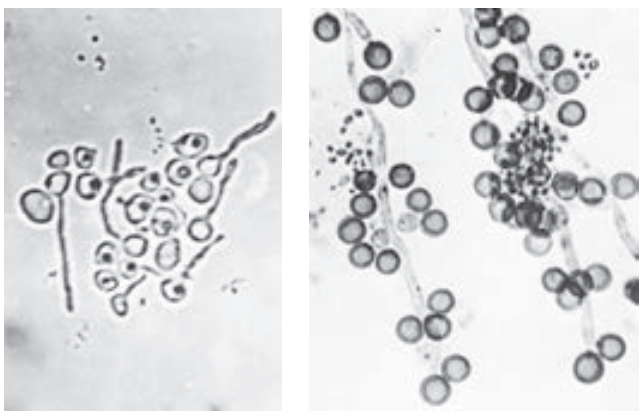
EPIDEMIOLOGÍA

C. albicans en condiciones normales es parte de la flora orofaríngea, gastrointestinal y del aparato reproductor femenino. Las infecciones son endógenas excepto en casos de contacto directo de la mucosa con lesiones de otras personas (p. ej., contacto sexual). *C. albicans* es una causa común de infecciones nosocomiales, pero los hongos con frecuencia se derivan de la propia flora del paciente más que de infecciones cruzadas. Los procedimientos con penetración corporal y los dispositivos a permanencia pueden actuar como sitio de entrada para la infección y el número de microorganismos de *Candida* disponibles puede incrementarse con el uso de fármacos antibacterianos.

Las infecciones provienen de la flora endógena

PATOGÉNESIS

C. albicans por lo común se encuentra presente en superficies mucosas y, por tanto, la enfermedad implica un cambio en el microorganismo, en el hospedador o en ambos. El cambio de la forma de levadura a hifa tiene una asociación fuerte con el incremento del potencial patógeno de *C. albicans*. En las preparaciones histopatológicas las hifas se observan sólo cuando ha iniciado la invasión por *Candida*, ya sea en tejidos superficiales o profundos. El cambio puede controlarse *in vitro* mediante la manipulación de una de amplia gama de condiciones ambientales (suero, pH, temperatura, aminoácidos). Se han descubierto varios sensores y vías de señaliza-



A B

FIGURA 45-2. *Candida albicans.* A. Cuando se incuba a 37 °C, *C. albicans* forma con rapidez hifas alargadas denominadas tubos germinales. **B.** En medios de cultivo especializados, *C. albicans* forma clamidoconidias de pared gruesa, que la diferencian de otros hongos del género *Candida.* (Reimpresa con autorización del Dr. E. S. Beneke and the Upjohn Company: Scope Publications, *Human Mycoses.*)

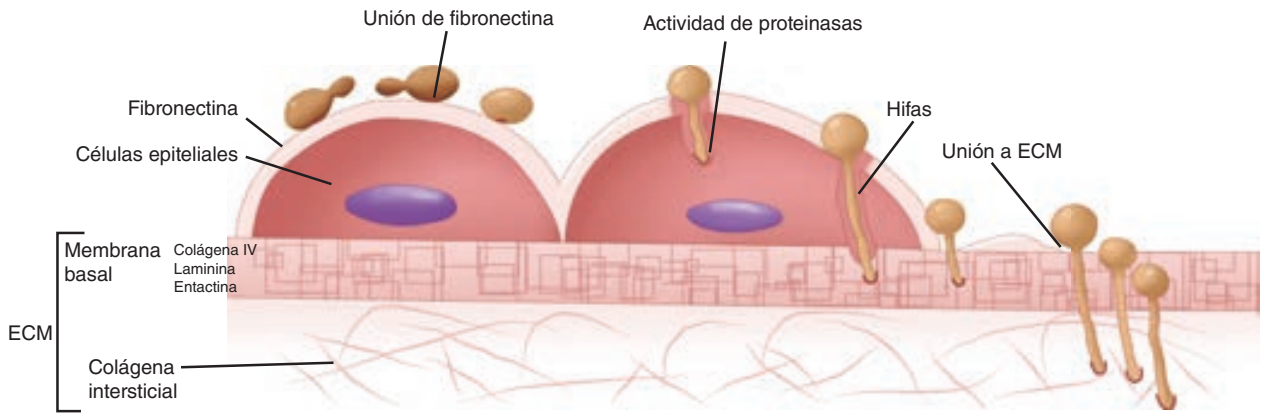


FIGURA 45-3. Patogenia de las infecciones por *Candida albicans*. Se muestran los mecanismos propuestos para la unión e invasión por *C. albicans*. Los receptores de superficie de glucomanano en la levadura pueden unirse a la fibronectina que cubre las células epiteliales o a los elementos de la matriz extracelular (ECM) cuando se pierde la superficie epitelial o cuando *Candida* ha invadido más allá de ésta. La invasión se asocia con formación de hifas y producción de proteinasas, las cuales pueden digerir elementos hísticos.

ción, pero aún no se sabe qué desencadena estos cambios en los humanos. No obstante, se sabe que los cambios morfológicos están relacionados con la aparición de varios factores asociados con la adherencia a los tejidos y su digestión.

La modificación de la forma de levaduras a hifas se asocia con invasión

El cambio es desencadenado por condiciones ambientales

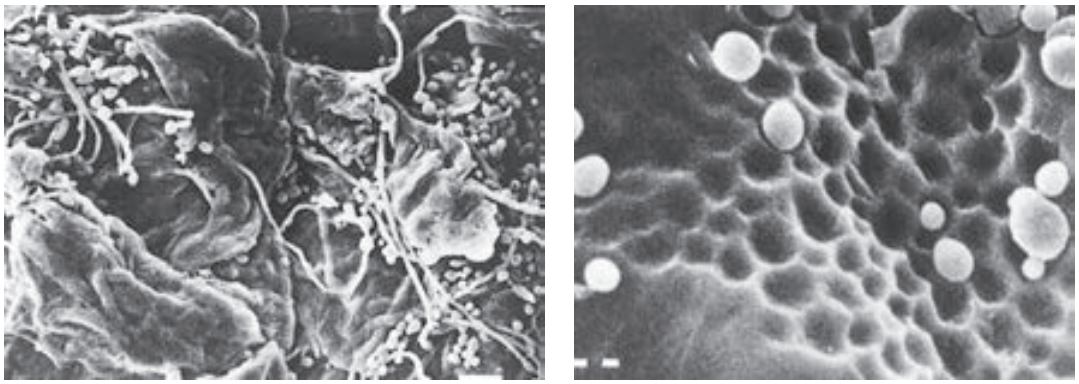
Las hifas de *C. albicans* tienen la capacidad de formar fijaciones fuertes a las células epiteliales humanas. Un mediador de esta unión es una **proteína de superficie de la pared de la hifa** (**Hwp1**), que se encuentra sobre la superficie de los tubos germinales y en las hifas. Otras manoproteínas que tienen similitudes con las integrinas de los vertebrados también median la unión a componentes de la **matriz extracelular** (**ECM**), como fibronectina, colágena y laminina. Las hifas también secretan proteinasas y fosfolipasas que son capaces de digerir células epiteliales y tal vez faciliten la invasión (**figuras 45-3** y **45-4A** y **B**). Una familia de enzimas de hifas, las secretadas por proteinasas aspárticas (Sap), son capaces de digerir la queratina y colágena, lo que facilita la invasión a tejidos profundos. Los patrones de producción de Sap pueden ser específicos para los tejidos; por ejemplo, *C. albicans,* que invade el epitelio vaginal, produce un grupo particular de Sap. En conjunto, estos factores constituyen un grupo de factores de virulencia que se asocian con el cambio de crecimiento de levadura a hifa.

Hwp1 se une a las células epiteliales

Las manoproteínas se unen a la matriz extracelular

Las hifas producen Sap, otro tipo de enzimas

Las hifas de *C. albicans* también tienen proteínas de superficie que son similares a receptores del complemento (CR2, CR3) en los fagocitos. Éstas al parecer confunden la capacidad para reconocer C3b que se encuentra unido a la superficie de *Candida*. La producción incrementada de estos receptores bajo varias condiciones, por ejemplo con el incremento en las concentraciones de glucosa, se asocia con resistencia a la fagocitosis por acción de los neutrófilos.



A **B**

FIGURA 45-4. Invasión por *Candida albicans*. En esta micrografía electrónica se observan dos características de la capacidad de invasión, las cuales son tomadas de experimentos con corneocitos murinos. **A.** Se observan blastoconidias y micelios. Los micelios se diseminan sobre la superficie e invaden la cutícula celular. **B.** Se observa que las cepas de *C. albicans* que producen proteasas provocan depresiones en forma de cavidades en la superficie celular. Esta acción participa en la capacidad de invasión de la célula. (Reimpresa con autorización de Thomas L. Ray y Candia D. Payne. *Infect Immunol* 1988; 56:1945-1947, Figuras 4, 6B. Copyright American Society for Microbiology.)

Las proteínas de superficie son similares a los receptores de complemento

Los factores que permiten que *C. albicans* incremente su proporción relativa en la flora (tratamiento antibacteriano), aquellos que comprometen la capacidad inmunitaria del hospedador (leucopenia, tratamiento con corticosteroides) o que interfieren con la función de los linfocitos T (síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA) a menudo se asocian con invasión local o enfermedad invasora. Las alteraciones de la mucosa relacionadas con enfermedades crónicas y sus tratamientos (dispositivos a permanencia, quimioterapia contra el cáncer) pueden incrementar el proceso de invasión al exponer sitios de fijación de microorganismos de *Candida* en la matriz extracelular (ECM). *C. albicans* también ha demostrado una capacidad para formar biofilmes en los plásticos utilizados en los dispositivos en medicina. La diabetes mellitus también predispone a la infección por *C. albicans*, tal vez por el incremento en la producción de manoproteínas de superficie en presencia de altas concentraciones de glucosa.

Los antimicrobianos y la inmunodepresión incrementan el riesgo

Las alteraciones mecánicas pueden proporcionar un sitio de acceso a la matriz extracelular

INMUNIDAD

En la defensa contra infecciones por *Candida* participan los mecanismos inmunitarios humoral y celular (CMI). Los neutrófilos son la primera línea de defensa. Las levaduras de *C. albicans* se fagocitan con facilidad y se destruyen cuando han sido opsonizadas por anticuerpos y complemento. En ausencia de un anticuerpo específico, el proceso es menos eficaz, pero un antimanano IgG de origen natural es capaz de activar la vía clásica del complemento y facilitar la activación de la vía alterna. Las hifas pueden ser demasiado grandes para ser fagocitadas por neutrófilos polimorfonucleares (PMN), pero aún pueden destruir el hongo al unirse a las hifas y descargar los productos metabólicos generados por la reacción oxidativa metabólica. Un déficit en los neutrófilos o en la función de los mismos se correlaciona más a menudo con infecciones graves por *C. albicans*. ::: Vías del complemento, pág. 22

Las levaduras opsonizadas son destruidas por PMN

Un IgG antimanano activa el complemento

La asociación de candidiasis mucocutánea crónica (vea el texto que sigue) con varias inmunodeficiencias de linfocitos T hace énfasis en la importancia de este sistema inmunitario en la defensa contra las infecciones por *Candida*. El incremento en la frecuencia de candidiasis oral y vaginal en pacientes con SIDA sugiere que infecciones incluso superficiales producen respuestas inmunitarias T_H1, que son mediadas por linfocitos T. En estudios en animales, el manano de las paredes celulares de *Candida* participa en las funciones inmunorreguladoras al producir regulación descendente en la respuesta inmunitaria celular (CMI). Una posible explicación para la asociación entre SIDA y las infecciones por *Candida* es la regulación ascendente de los receptores CD4 en los monocitos por la acción de los productos de *Candida*. Al igual que con otros hongos, la activación de citocinas por los macrófagos incrementa su capacidad para destruir a *C. albicans*. Un resultado favorable parece requerir el equilibrio apropiado entre las respuestas T_H1 y T_H2 mediadas por citocinas. Las citocinas relacionadas con T_H1 (interleucina-2 [IL-2], IL-12, interferón-γ, factor de necrosis tumoral α) se correlacionan con mayor resistencia contra la infección en la cual

FIGURA 45-5. Algodoncillo. Las placas blanquecinas en la lengua de este paciente con SIDA son causadas por *Candida albicans*. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

las respuestas T_H2 (IL-4, IL-6 e IL-10) se asocian con enfermedad crónica. ::: respuesta de las células T, pág. 25

La afectación de la respuesta inmunitaria celular se asocia con infección progresiva

El manano de *Candida* puede ocasionar regulación descendente de la respuesta inmunitaria celular

Es necesario el equilibrio entre las citocinas T_H1 y T_H2

Candidiasis: aspectos clínicos

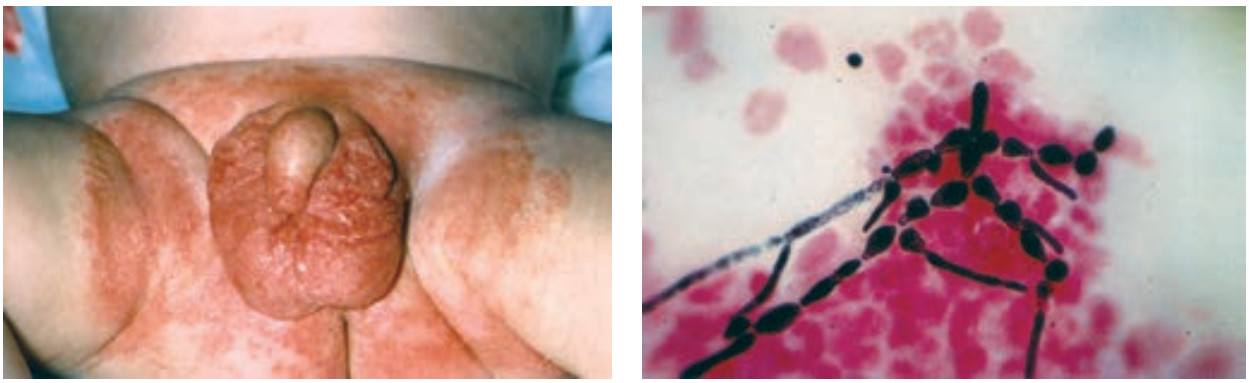
MANIFESTACIONES

La invasión superficial de las mucosas por *C. albicans* produce una placa blanquecina, con aspecto de requesón, que se adhiere en forma laxa a la superficie de la mucosa. La lesión por lo común es indolora, a menos que la placa se rompa y descubra una superficie invadida, cruenta y exudativa. Las lesiones orales, conocidas como **algodoncillo**, se presentan en la lengua, paladar y otras superficies de la mucosa, como placas únicas o múltiples, de bordes irregulares (**figura 45-5**). Una infección similar en la vagina, la candidiasis vaginal, produce leucorrea viscosa, con aspecto de requesón y que produce prurito de la vulva. Aunque la mayoría de las mujeres tienen al menos un episodio de **candidiasis vaginal** durante su vida, una pequeña proporción sufre infecciones crónicas, recurrentes. No se ha vinculado un defecto inmunitario general o específico con este síndrome.

Las placas blanquecinas en la mucosa se denominan algodoncillo

La vaginitis puede ser recurrente

Las infecciones cutáneas por *C. albicans* ocurren en los pliegues inguinales y en otras áreas en las cuales se encuentran en oposición superficies cutáneas húmedas, maceradas. Por ejemplo, un tipo de eritema del pañal es causado por *C. albicans* (**figura 45-6A**). Otras infecciones de los pliegues cutáneos y apéndices ocurren en asociación con inmersión recurrente en agua (p. ej., lavadores de platos). Las lesiones iniciales son pápulas eritematosas o áreas confluentes



A B

FIGURA 45-6. Infección cutánea por *Candida albicans*. A. Esta erupción cutánea es precedida por lesión cutánea crónica en la región del pañal. **B.** La tinción de Gram muestra levaduras y seudohifas. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr; Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

acompañadas de dolor a la palpación, eritema y fisuras de la piel. La infección suele permanecer confinada al área con irritación crónica, pero puede diseminarse más allá de este sitio, en particular en lactantes.

La piel macerada es un sitio de afección común

En casos poco comunes, individuos con defectos específicos de las defensas inmunitarias T_H1 contra *Candida* desarrollan una forma de candidiasis crónica conocida como **candidiasis mucocutánea crónica**. Las infecciones de la piel, cabello y uniones mucocutáneas no se resuelven con el tratamiento adecuado. Existen desfiguración y molestia considerables, en particular cuando la enfermedad se acompaña de respuesta inflamatoria granulomatosa. Las lesiones pueden ser muy extensas, pero por lo común no se diseminan. Hasta cierto grado, la candidiasis representa un ejemplo clínico de tolerancia inmunitaria. En estos pacientes por lo común se observa anergia cutánea a antígenos de *C. albicans* y a menudo se corrige durante la quimioterapia antimicótica, lo que sugiere que es ocasionada por exceso crónico de antígenos.

La candidiasis mucocutánea crónica se asocia con defectos específicos de los linfocitos T

Placas inflamatorias similares a las observadas en el algodoncillo pueden desarrollarse en el esófago con o sin candidiasis oral asociada. Los síntomas más comunes incluyen deglución dolorosa y dolor torácico subesternal. Llegan a observarse ulceraciones extensas, deformidad y en ocasiones perforación del esófago. En individuos con inmunodepresión, también pueden desarrollarse lesiones similares en el estómago, junto con lesiones ulcerosas profundas del intestino delgado y colon.

La esofagitis candidiásica y candidiasis intestinal son similares al algodoncillo

La infección de las vías urinarias, ya sea por vía hematógena o ascendente, puede producir cistitis, pielonefritis, absceso o la expansión de una bola micótica en la pelvis renal. Las manifestaciones clínicas en infecciones diseminadas de los riñones, encéfalo y corazón por lo general no son suficientemente características para sugerir que sean causadas por *C. albicans* en lugar de otro patógeno bacteriano, los cuales con mayor frecuencia producen infecciones de órganos profundos. La **endoftalmitis candidiásica** tiene un aspecto característico a la exploración del fondo de ojo en forma de expansiones cotonosas blanquecinas en la retina o material que flota libremente en el humor vítreo. La endoftalmitis y las infecciones de otras estructuras oculares pueden ocasionar ceguera.

Las infecciones de vías urinarias son ascendentes o hematógenas

La endoftalmitis se observa como manchas cotonosas blanquecinas en la retina

DIAGNÓSTICO

Las infecciones superficiales por *C. albicans* permiten el acceso rápido a material para el diagnóstico. Las muestras de exudado o de raspado epitelial examinadas con preparaciones de KOH o tinción de Gram (figura 45-6B) demuestran la presencia de abundantes levaduras en gemación; si hay hifas asociadas, la infección casi con certeza es causada por *C. albicans*. Este hongo se aísla con facilidad de muestras clínicas, lo que incluye sangre si se cuenta con condiciones aerobias. Los cultivos de muestras como esputo conllevan el riesgo de contaminación con flora normal o con una lesión superficial de las mucosas. A menudo es necesario realizar aspiración directa o lavado broncoalveolar para establecer el diagnóstico.

La tinción de Gram y las preparaciones con KOH de lesiones superficiales muestran levaduras e hifas

La afección pulmonar requiere de lavado broncoalveolar

Es difícil demostrar la afección de órganos profundos sin aspiración directa o biopsia. Incluso los hemocultivos positivos deben interpretarse con precaución porque podrían representar colonización de un catéter intravenoso. La endocarditis por *Candida* constituye un problema diagnóstico especial, porque las levaduras presentes en la sangre provenientes de una válvula pueden filtrarse en el lecho capilar como consecuencia de su gran tamaño. En tales situaciones podría ser necesario obtener hemocultivos de sangre arterial.

Para la endocarditis se requieren cultivos de sangre arterial

TRATAMIENTO

C. albicans por lo común es susceptible a la anfotericina B, nistatina, flucitosina, caspofungina y compuestos azólicos. Las infecciones superficiales por lo común se tratan con compuestos azólicos o nistatina tópica. Las medidas para disminuir la humedad y el traumatismo crónico son auxiliares importantes en el tratamiento de las

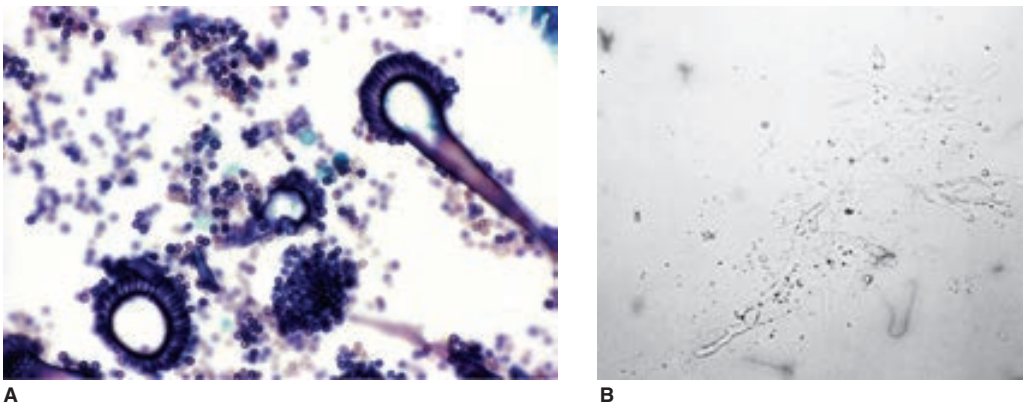


FIGURA 45-7. *Aspergillus*. A. Esta estructura asexual formadora de conidias es característica de los hongos del género *Aspergillus*. Las conidias se originan en el extremo de las extensiones digitiformes en el conidióforo. Estas estructuras rara vez se producen *in vivo*. **B.** El aspirado de tejido mezclado con solución de KOH muestra hifas ramificadas, tabicadas. **C.** Los cortes histológicos también muestran hifas ramificadas, tabicadas, pero no se observan las conidias que se muestran en A y, por tanto, no son diagnósticas de *Aspergillus*. (A y C, reproducidas con autorización de Connor DH, Channdler FW, Schwartz DQA, Manz HL, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

infecciones cutáneas por *Candida*. Las infecciones profundas por *C. albicans* pueden ceder en forma espontánea al eliminar o controlar los factores predisponentes. El retiro de un catéter infectado, el control de la diabetes o el incremento en el recuento de leucocitos en sangre periférica a menudo se asocian con la recuperación sin tratamiento antimicótico. Las recaídas persistentes o la candidiasis diseminada se tratan con diversas combinaciones de fluconazol, anfotericina B y caspofungina. El fluconazol ha sido el tratamiento más eficaz para la candidiasis mucocutánea crónica.

Se usan nistatina tópica o compuestos azólicos en lesiones superficiales

La anfotericina B, fluconazol y caspofungina se reservan para la enfermedad invasora

Otros hongos del género *Candida*

Otros hongos del género *Candida*, diferentes a *C. albicans*, producen infecciones en circunstancias similares a las descritas con anterioridad, pero con menos frecuencia. La probabilidad de infección por otras especies se incrementa cuando la contaminación de un dispositivo permanente es el sitio de entrada. Poco se sabe con respecto a la patogenia de estas especies, con excepción de *Candida tropicalis*. Evidencia clínica y experimental indica que *C. tropicalis* tiene una virulencia al menos similar a la de *C. albicans*. *Candida tropicalis* produce proteinasas extracelulares similares a las de *C. albicans*, lo que puede incrementar su invasividad.

C. tropicalis es muy virulento

Candida glabrata es otra especie común. Esta especie es muy pequeña para una levadura (2 a 4 µm) y no produce hifas. Pertenece a la flora gastrointestinal y genital normales. Las infecciones más comunes ocurren en las vías urinarias, pero puede ocurrir afección de tejidos profundos y fungemia. El microorganismo es lo suficientemente pequeño para confundirse con *Histoplasma capsulatum* en preparaciones histológicas. El tratamiento es similar al de las infecciones por *Candida albicans*, aunque *Candida glabrata* es más resistente al fluconazol. Otros hongos del género *Candida* que carecen de aspectos morfológicos o clínicos característicos que permitan su diferenciación, pueden producir enfermedad. Algunos de estos hongos son resistentes a los compuestos azólicos.

C. glabrata es una levadura muy pequeña

ASPERGILLUS

Micología

Los hongos del género *Aspergillus* son mohos que crecen con rapidez con **hifas tabicadas** ramificadas y disposición característica de conidias en el conidióforo (**figura 45-7A-C**). En uno o dos días aparecen colonias de aspecto esponjoso y hacia el quinto día pueden cubrir la totalidad de la placa con un crecimiento pigmentado. Las diferentes especies se definen con base en las diferencias en la

estructura del **conidióforo** y la disposición de las **conidias**. Las infecciones más comunes en humanos son *A. fumigatus* y *A. flavus*, pero también pueden encontrarse otras como *A. niger*. ::: Conidias y conidióforos, pág. 529

Las diferentes especies se diferencian con base en los conidióforos y conidias

Aspergilosis

CÁPSULA CLÍNICA

La aspergilosis invasora se caracteriza porque afecta a personas con inmunodepresión y progresa con rapidez hasta la muerte. El paciente típico es un individuo con leucemia o con inmunodepresión por un trasplante de médula ósea. La fiebre y tos seca pueden ser los únicos signos hasta que se demuestra la presencia de infiltrados pulmonares en las radiografías. Hasta que se demuestre la presencia de hifas de aspergilosis, la neumonía podría ser causada por cualquier otro microorganismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los hongos del género *Aspergillus* se encuentran ampliamente distribuidos en la Naturaleza y se encuentran en todo el mundo. Parecen adaptarse a una amplia gama de condiciones ambientales, y las conidias resistentes al calor proporcionan un buen mecanismo para su dispersión. Al igual que las esporas de bacterias, las conidias sobreviven bien en el ambiente y la infección ocurre a través de la inhalación de conidias. El aire hospitalario y los conductos de aire han recibido atención como fuente de aislados nosocomiales de *Aspergillus*. En ocasiones, la construcción, remodelación u otros tipos de alteración ambiental mayor se han asociado con incremento en la frecuencia de contaminación, colonización o infección por *Aspergillus*.

Las conidias pueden diseminarse a través de proyectos de construcción

PATOGÉNESIS

Las conidias de aspergilosis son tan pequeñas que alcanzan con facilidad los alvéolos cuando se inhalan, pero la enfermedad es poco común cuando no hay alteración de la respuesta inmunitaria. Se desconocen los factores que favorecen al hongo en las etapas iniciales, pero la disponibilidad de proteínas en la superficie de la conidia para unirse con el fibrinógeno y laminina probablemente contribuya con la adherencia. La gliotoxina es una molécula que inhibe pasos en el mecanismo oxidativo de destrucción de los fagocitos y también puede participar en etapas iniciales de la progresión. Las especies más virulentas producen elastasas, proteinasas y fosfolipasas extracelulares. La aparición de anticuerpos contra estas enzimas durante y después de una aspergilosis invasora es un factor que apoya su importancia, pero aún debe demostrarse su participación específica en la patogenia. La mayor parte de las especies producen aflatoxinas y otros metabolitos tóxicos secundarios, pero se desconoce su participación en la infección.

La adherencia y la gliotoxina contribuyen a la supervivencia del hongo en etapas tempranas

Las proteasas extracelulares pueden causar lesión

INMUNIDAD

Los macrófagos, en particular los macrófagos pulmonares, son la primera línea de defensa contra las conidias inhaladas de *Aspergillus*, los cuales los fagocitan y destruyen por mecanismos no oxidativos. Para las conidias que sobreviven y germinan, los PMN son la defensa primaria. Son capaces de unirse a las hifas en crecimiento, generar una respuesta oxidativa y secretar reactivos intermedios de oxígeno. Poco se sabe con respecto a la inmunidad adaptativa en humanos. Se producen anticuerpos, pero se desconoce su utilidad en la protección. Aunque los pacientes con SIDA desarrollan infecciones por *Aspergillus*, la asociación con deficiencia en la función de los linfocitos T no es lo bastante fuerte como para obtener conclusiones con respecto a su importancia.

Los macrófagos alveolares destruyen conidias y los PMN atacan a las hifas.

Aspergilosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Aspergillus puede causar alergias clínicas o infecciones invasoras ocasionales. En ambos casos, el pulmón es el principal órgano afectado. La aspergilosis alérgica, que puede ser un mecanismo de exacerbación en pacientes con asma, se caracteriza por infiltrados pulmonares transitorios, eosinofilia e incremento en las concentraciones de anticuerpos específicos contra *Aspergillus*. Estos trastornos son consecuencia de la inhalación directa de elementos micóticos o de la colonización del aparato respiratorio. Regiones del árbol broncopulmonar con mal drenaje por enfermedad subyacente o anomalías anatómicas pueden actuar como sitio para el crecimiento de microorganismos y para la diseminación continua del antígeno.

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por eosinofilia y presencia de anticuerpos IgG específicos

La aspergilosis invasora ocurre en casos de enfermedad pulmonar preexistente (bronquiectasias, bronquitis crónica, asma, tuberculosis) o inmunodepresión. La colonización con *Aspergillus* puede ocasionar invasión a los tejidos por hifas tabicadas, ramificadas (figura 45-7C). En pacientes que ya padecen enfermedad pulmonar crónica, las tumoraciones de micelios pueden formar bolas de hongos visibles en los estudios radiológicos (aspergiloma) en una cavidad preexistente. La invasión de tejido pulmonar puede penetrar en los vasos sanguíneos, dando origen a hemoptisis o erosión hacia otras estructuras, con el desarrollo de fístulas. La enfermedad invasora fuera del pulmón es poco común a menos que el paciente sufra inmunodepresión.

Trastorno muy invasor, que puede afectar los vasos sanguíneos

Es posible la formación de bolas de hongos en cavidades

En individuos con inmunodepresión grave puede ocurrir una neumonía aguda, en particular en aquellas personas con defectos en los fagocitos o disminución en el recuento de neutrófilos por el uso de

fármacos inmunodepresores. Los infiltrados pulmonares multifocales que se expanden hasta la consolidación se acompañan de fiebre elevada. El pronóstico es malo y es común la diseminación a otros órganos, lo que no ocurre en individuos con buena respuesta inmunitaria.

La neumonía en hospedadores con inmunodepresión tiene un mal pronóstico

DIAGNÓSTICO

Es relativamente fácil aislar e identificar *Aspergillus*. El crecimiento de un moho de rápida diseminación y la contaminación demasiado frecuente de los cultivos causan que los microbiólogos tengan precaución. El problema diagnóstico es diferenciar la contaminación y colonización con *Aspergillus* de la enfermedad invasora. El diagnóstico no puede establecerse con certeza sin el uso de aspiración pulmonar, biopsia o lavado broncoalveolar. Con el material obtenido directamente de la lesión, la presencia de hifas tabicadas, ramificadas, grandes (figura 45-7B y C) y el cultivo positivo, se confirma el diagnóstico. En ocasiones, se producen cuerpos completos *in vivo*, causando un cuadro histológico notable (figura 45-7A). Se han desarrollado métodos serológicos para demostrar la presencia de anticuerpos contra *Aspergillus*. Estas pruebas pueden ser útiles para sugerir aspergilosis alérgica, pero pueden ser de poca utilidad en enfermedad invasora porque los anticuerpos contra *Aspergillus* son comunes en personas sanas. La detección de galactomanano o glucanos de *Aspergillus* con diversos inmunoanálisis es promisoria para el diagnóstico precoz de individuos con inmunodepresión.

Para diferenciar la colonización de la invasión es necesario tomar biopsia o aspiración directa

Los estudios de diagnóstico serológico son útiles sólo para la enfermedad alérgica

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los nuevos compuestos azólicos (voriconazol, itraconazol), caspofungina y anfotericina B en varias combinaciones son los antimicóticos recomendados para la aspergilosis invasora. Ningún régimen se considera de alta eficacia, porque la tasa de mortalidad de la enfermedad invasora es cercana a 100%. En pacientes con anomalías pulmonares estructurales y bolas de hongos, la quimioterapia tiene poco efecto. En ocasiones es de utilidad la extirpación quirúrgica de lesiones localizadas, incluso en el tejido encefálico. La construcción de habitaciones con aire filtrado ha sido un intento para reducir la exposición a las conidias ambientales.

Se utilizan anfotericina B, compuestos azólicos, caspofungina e intervención quirúrgica

ZIGOMICETOS Y ZIGOMICOSIS

La **zigomicosis** (mucormicosis) es el término aplicado a la infección por cualquier hongo del grupo de los zigomicetos, de los cuales los más comunes incluyen a *Absidia*, *Rhizopus* y *Mucor*. Estos hongos son saprófitos ubicuos presentes en la tierra y se encuentran a menudo en el pan y en muchos otros alimentos. En ocasiones causan enfermedad en personas con diabetes mellitus y en individuos con inmunodepresión que reciben tratamiento con corticosteroides. La acidosis diabética tiene una asociación particularmente fuerte con la zigomicosis.

Absidia, *Rhizopus* y *Mucor* son saprófitos presentes en la tierra

Se infectan los hospedadores con inmunodepresión con diabetes

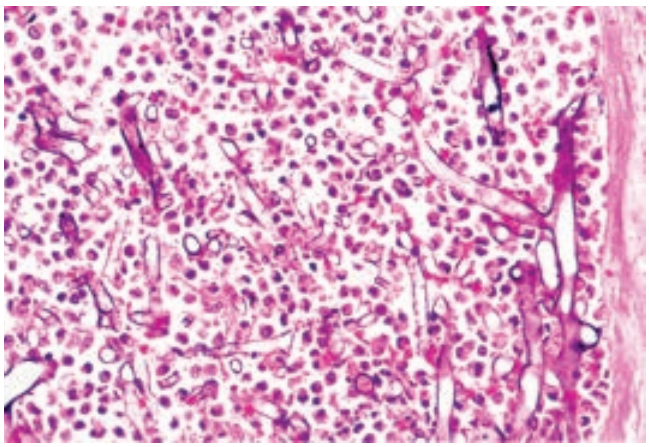


FIGURA 45-8. Zigomicosis. Este zigomiceto ha invadido un vaso sanguíneo. Note la hifa acintada sin tabiques. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* Vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

La enfermedad pulmonar o rinocerebral se adquiere por la inhalación de conidias. La forma pulmonar tiene manifestaciones clínicas similares a otras neumonías micóticas; la forma rinocerebral produce un síndrome clínico espectacular en el cual los hongos de la zigomicosis muestran una notable capacidad invasora. Penetran en la mucosa de la nariz, senos paranasales o paladar y a menudo dan origen a lesiones ulcerosas. Una vez que han rebasado la mucosa, progresan a través de los tejidos, nervios, vasos sanguíneos, planos aponeuróticos y a menudo a las estructuras vitales en la base del encéfalo. El síndrome clínico inicia con cefalea y puede progresar en forma de celulitis de la órbita y hemorragia hasta parálisis de los pares craneales, trombosis vascular, coma y muerte en menos de dos semanas.

La enfermedad pulmonar es similar a la que se observa en otras infecciones por hongos

Las infecciones de los senos paranasales producen erosión directamente hacia el encéfalo

Los hallazgos histopatológicos en tejido cerebral y pulmonar son característicos: los zigomicetos muestran una distribución en forma de **hifas no tabicadas** acintadas que son demasiado grandes, lo que hace difícil visualizar los puntos de ramificación (**figura 45-8**). No se observan conidias. Al igual que con *Aspergillus*, son necesarias las biopsias de tejido para demostrar la presencia de hifas invasoras, a menos que puedan observarse en muestras obtenidas por raspado de úlceras nasales o palatinas. Por razones difíciles de comprender, en ocasiones los cultivos son negativos, incluso cuando se cultivan tejidos que contienen hifas características. El tratamiento incluye control de la enfermedad subyacente, anfotericina B y en ocasiones cirugía.

En los tejidos se observan grandes segmentos de hifas no tabicadas

PNEUMOCYSTIS

Pneumocystis es la causa de neumonía letal de individuos con inmunodepresión, en particular en aquellos con SIDA. El microorganismo no crece en cultivo y se consideró un parásito con base en la morfología de las formas observadas en los tejidos infectados.

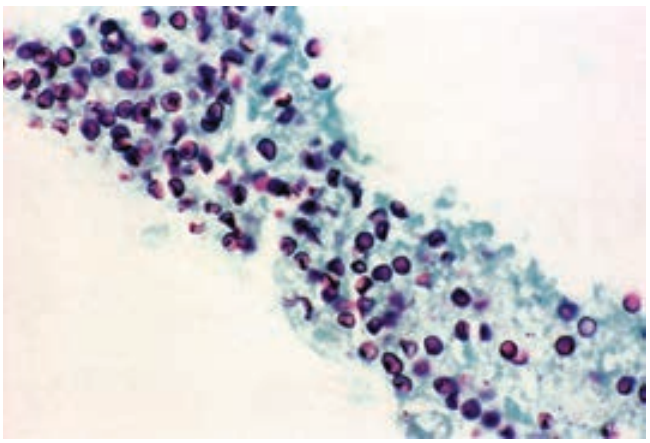


FIGURA 45-9. Neumonía por *Pneumocystis*. La tinción argéntica de este material pulmonar revela quistes, algunos de los cuales contienen esporas en forma de coma. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* Vol. I. Stamford CT: Appleton & Lange; 1997.)

Micología

Como no ha sido posible cultivar *Pneumocystis*, el conocimiento disponible es limitado. Las observaciones de su naturaleza dependen de la morfología y el estudio de organismos purificados de pulmones de humanos y animales infectados. Incluso es tema de debate el nombre apropiado para el microorganismo. Recomendaciones recientes indican que el término utilizado por mucho tiempo (*P. carinii*) es de un patógeno de ratas y debe sustituirse con la especie apropiada en personas (*P. jiroveci*); otros autores están en desacuerdo. El "ciclo vital" de *Pneumocystis* se deduce por imágenes estáticas observadas en tejidos infectados. Las etapas observadas incluyen delicadas estructuras quísticas de 5 a 8 μm (**figura 45-9**) en las cuales crecen subunidades elípticas, con repetición del ciclo después de la rotura. Se han descrito tres etapas denominadas trófica, prequística y quística. No se han observado formas filamentosas.

El ciclo vital se deduce de imágenes estáticas
En el esporocito se forman esporas elípticas

La forma trófica está limitada por una pared celular y membrana citoplásmica que rodean a un núcleo y varias mitocondrias. Conforme madura el prequiste, el núcleo se divide para dar origen a ocho "esporas" en la estructura original para formar el quiste. Las esporas tienen un núcleo excéntrico, un nucléolo y una sola mitocondria en el citoplasma. Si ocurre por reproducción sexual, las estructuras circundantes se denominan *asca* y las subunidades se denominan *esporocitos.*

Cada uno de los ocho esporocitos tienen un núcleo y mitocondrias

La pared celular carece de la rigidez típica de otros hongos, sin embargo, los elementos bioquímicos de la pared celular micótica parecen estar presentes; éstos incluyen glucanos y *N*-acetilglucosamina, la principal subunidad de la quitina. El esterol dominante de la membrana citoplásmica es el colesterol, más que el ergosterol característico de los hongos. No obstante, otros análisis bioquímicos apoyan la naturaleza micótica, como la presencia de elementos de síntesis de proteínas (factor de elongación 3), que es característica de los hongos. La clasificación micótica de *Pneumocystis* se apoya en gran medida por el análisis de secuencia de genes que codifican el RNA ribosómico, proteínas mitocondriales y enzimas principales. Estas secuencias muestran una homología más cercana con los hongos y con el análisis filogénico molecular, que coloca a *Pneumocystis* en el grupo de los ascomicetos.

La pared celular es delgada, pero hay elementos de glucanos y quitina
El rRNA y los genes mitocondriales muestran secuencias que tienen homología con los hongos

Neumocistosis

CÁPSULA CLÍNICA

La neumonía por *Pneumocystis* es de inicio insidioso, con fiebre o malestar leves en personas con afectación del sistema inmunitario. Los signos atribuibles al pulmón aparecen más tarde, con tos seca y disnea. Las radiografías muestran infiltrados pulmonares alveolares simétricos, que se diseminan a partir del hilio pulmonar. La cianosis progresiva, hipoxia y asfixia pueden ocasionar la muerte en un periodo de 3 o 4 semanas.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección pulmonar con *Pneumocystis* ocurre en todo el mundo en humanos y en un amplio espectro de vida animal. La exposición debe ser común; se encuentran anticuerpos específicos en casi todos los niños hacia los cuatro años de edad. El reservorio y modo de transmisión permanecen desconocidos, pero ya no se cree que la mayor parte de casos de neumonía por *Pneumocystis* constituyen una reactivación de la infección latente. No se encuentra *Pneumocystis* en el aparato respiratorio de personas asintomáticas, incluso en individuos infectados con VIH; las cepas que participan en segundos o terceros episodios con frecuencia muestran diferencia antigénica. Estudios en animales han mostrado que es posible la transmisión por vía aérea, y los brotes epidémicos en hospitales apuntan a casos activos como un posible origen.

Hay distribución mundial en seres humanos y animales
Es común la presencia de anticuerpos
Es probable la transmisión por vía aérea

Antes de la pandemia de SIDA, la neumonía por *Pneumocystis* ocurría de manera esporádica en lactantes con inmunodeficiencia congénita y en niños y adultos como complicación del tratamiento de inmunodepresión. Hoy en día el SIDA se ha vuelto el factor predisponente más común y a menudo la neumonía por *Pneumocystis* es la manifestación inicial de SIDA. De hecho, antes del desarrollo de regímenes quimioprofilácticos eficaces (véase la sección Tratamiento y prevención), la infección se presentaba en casi 50% de todos los individuos con SIDA al momento del diagnóstico inicial.

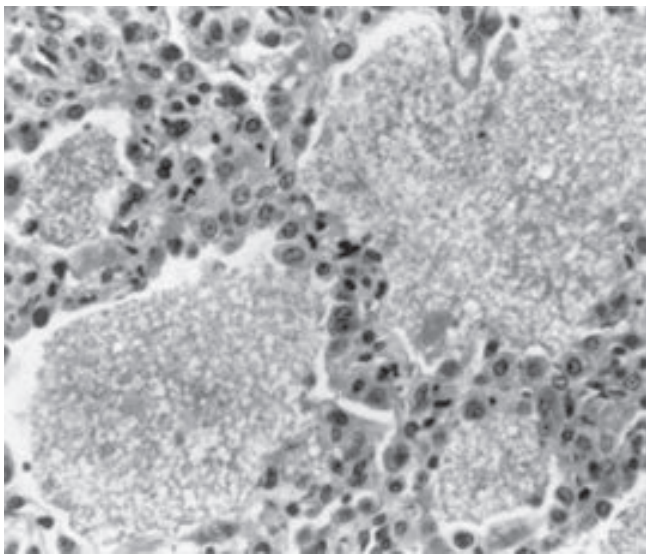


FIGURA 45-10. Muestra de biopsia pulmonar y de un caso de neumonía por *Pneumocystis*, en que se observa el contenido "espumoso" del alvéolo. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* Vol. I. Stamford CT: Appleton & Lange; 1997.)

Dependiendo de la eficacia de los regímenes terapéuticos de VIH, los individuos con SIDA pueden desarrollar uno o más episodios de neumonía por *Pneumocystis*, a menudo en combinación con otra infección oportunista.

La neumonía por *Pneumocystis* es una complicación de los estados de inmunodeficiencia

Los pacientes con SIDA se encuentran en alto riesgo

PATOGÉNESIS

Pneumocystis es un organismo de baja virulencia, que rara vez produce enfermedad en un hospedador con función normal de linfocitos T. En animales de experimentación, la infección progresiva puede iniciar con inanición o administración de corticosteroides, en tanto que en pacientes con SIDA el riesgo de desarrollar neumocistosis se incrementa de forma espectacular una vez que el recuento de linfocitos T CD4+ disminuye a 200 células/mm^3 o menos. Con frecuencia se encuentran infecciones simultáneas por virus, bacterias, hongos y protozoarios en seres humanos con neumonía por *Pneumocystis*, lo que sugiere que *Pneumocystis* puede requerir la presencia de otro agente microbiano para su multiplicación.

Los recuentos bajos de linfocitos T CD4 incrementan el riesgo en casos de SIDA

Poco se sabe con respecto a las etapas iniciales de la enfermedad. Una **glucoproteína de superficie mayor** (**MSG**, del inglés *major surface glycoprotein*) es abundante en la superficie de *P. carinii* y actúa como ligando de unión a varias proteínas del hospedador, lo que incluye fibronectina, vitronectina y proteínas surfactantes. MSG sufre variación antigénica, lo que podría ayudar en su persistencia en hospedadores humanos. Desde el punto de vista histopatológico, la neumonía por *Pneumocystis* se caracteriza por alvéolos llenos con células alveolares descamadas, monocitos, microorganismos y líquido, lo que produce un aspecto distintivo, espumoso, en panal de abeja (**figura 45-10**); puede haber membrana hialina y en los tabiques puede observarse infiltrado de células redondas.

La MSG se une a los neumocitos

Los alvéolos están ocupados con exudado espumoso

INMUNIDAD

La naturaleza de las inmunodeficiencias en individuos con neumocistosis señala la importancia de la respuesta inmunitaria T_H1 en la resolución de la infección con *Pneumocystis*. Los macrófagos alveolares son la primera línea de defensa, en la cual desempeñan una función esencial los macrófagos activados y los linfocitos T CD4+ en la resolución de la infección. Los macrófagos activados liberan varios factores citotóxicos, lo que incluye radicales derivados de oxígeno, productos intermedios reactivos de nitrógeno y citocinas (factor de necrosis tumoral-α, IL-2).

La respuesta inmunitaria celular es mediada por macrófagos activados y citocinas

Durante la evolución de la neumocistosis aparecen respuestas específicas de anticuerpos contra MSG y contra otros antígenos. Estudios de experimentación en animales sugieren una participación significativa de la inmunidad humoral porque los anticuerpos contra MSG protegen contra la neumonía experimental por *Pneumocystis*.

Los anticuerpos participan en la protección del hospedador

Neumocistosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el hospedador con inmunodepresión la enfermedad se manifiesta como neumonitis progresiva, difusa. La enfermedad puede iniciar después de interrumpir o disminuir la dosis de corticosteroides, o bien, en el caso de leucemia linfocítica aguda, durante un periodo de remisión. En lactantes e individuos con SIDA, el inicio suele ser insidioso y la evolución clínica a menudo es de 3 a 4 semanas de duración. La fiebre es leve o se encuentra ausente. En personas de edad avanzada y en individuos que en el pasado habían recibido dosis elevadas de corticosteroides, el inicio es más súbito y la evolución es más breve y se acompaña de fiebre elevada (38 a 40 °C). En ambas poblaciones, las manifestaciones cardinales incluyen disnea y taquipnea progresivas; al final se asocian cianosis e hipoxia. En casi 50% de los pacientes hay tos seca. Por lo común no existen manifestaciones clínicas de neumonía, pese a la presencia de infiltrado en los estudios radiográficos. Los infiltrados son de tipo alveolar y se diseminan en forma simétrica a partir del hilio, afectando al final a la mayor parte del pulmón. En ocasiones se observan infiltrados unilaterales, con lesiones con forma de moneda, infiltrado lobular, lesiones cavitarias o neumotórax espontáneo. Es poco común el derrame pleural. Las anomalías clínicas y radiográficas por lo general se acompañan de disminución en la saturación de oxígeno arterial, capacidad de difusión pulmonar y en la capacidad vital. La muerte ocurre por asfixia progresiva.

Neumonitis difusa con inicio insidioso

Se manifiesta con tos seca, disnea y más tarde aparece cianosis

Infiltrados alveolares que se extienden a partir del hilio

Rara vez se observaban lesiones extrapulmonares antes de la epidemia de SIDA, pero hoy en día se ven con cierta regularidad. Los sitios afectados más a menudo incluyen ganglios linfáticos,

médula ósea, bazo, hígado, ojos, tiroides, glándula suprarrenal, tubo digestivo y riñones. Las manifestaciones clínicas extrapulmonares varían desde datos incidentales en una autopsia hasta enfermedad multisistémica progresiva.

En casos de SIDA se observan lesiones extrapulmonares

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de neumocistosis depende de encontrar organismos de morfología típica en una muestra apropiada. El proceso patológico es alveolar más que bronquial y por tanto el microorganismo no se observa con facilidad en muestras expectoradas de esputo. El diagnóstico es mucho mejor con muestras obtenidas por medio de procedimientos más invasores. De éstos, el lavado broncoalveolar da los mejores resultados con menos morbilidad. La aspiración percutánea pulmonar con aguja, la biopsia transbronquial y la biopsia abierta de pulmón, aunque son técnicas más sensibles, se acompañan de más complicaciones, entre las que se encuentran neumotórax y hemotórax.

La precisión diagnóstica del estudio del esputo es baja

El lavado broncoalveolar es el mejor de los procedimientos con penetración corporal

La presencia de *Pneumocystis* puede demostrarse por una amplia variedad de procedimientos de tinción. La tinción estándar es la metenamina argéntica (figura 45-9), pero el método de anticuerpos fluorescentes directos, si se encuentra disponible, es un poco más sensible. Los laboratorios a menudo realizan en primer lugar tinción rápida (Wright, Giemsa, Papanicolaou) y se confirman más tarde con metenamina argéntica o el método de anticuerpos fluorescentes directos. En breve podrían estar disponibles métodos desarrollados para la detección de DNA de *Pneumocystis* en muestras de BAL y de otros tipos mediante la reacción en cadena de la polimerasa, para su uso en laboratorios clínicos.

Las tinciones argénticas y de otro tipo demuestran con facilidad la presencia de *P. carinii*

El método de anticuerpos fluorescentes directos es un método sensible

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento preferido para todas las formas de neumocistosis es la combinación fija de trimetoprim y sulfametoxazol (TMP-SMX). Se administra por vía oral o intravenosa por 14 a 21 días. Los pacientes con SIDA reciben ciclos más largos porque aquellos que inician con una carga más elevada de microorganismos responden con mayor lentitud y sufren recaídas más a menudo. Por desgracia, los pacientes con SIDA tienen una elevada incidencia de efectos secundarios al TMP-SMX, en particular al componente de sulfonamida. Esto obliga al uso de otros antimicrobianos (p. ej., clindamicina, primaquina, dapsona) solos o en combinación con TMP.

TMP-SMX es el tratamiento preferido

Se ha observado que la administración de dosis bajas de TMP-SMX disminuye de manera significativa la incidencia de neumonía por *Pneumocystis* en pacientes con alto riesgo y evita las recaídas en pacientes con SIDA. Está indicada la quimioprofilaxis para pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 200/mm^3, fiebre inexplicada o un episodio previo de neumonía por *Pneumocystis*. La quimioprofilaxis se continúa en tanto persista el estado de inmunodepresión.

El tratamiento se prolonga en aquellos con SIDA.

La quimioprofilaxis previene la neumonía por Pneumocistys en grupos de alto riesgo

ESTUDIO DE CASO

GEMACIÓN EN HEMOCULTIVO

Una mujer de 71 años de edad fue hospitalizada por recurrencia de carcinoma cervicouterino epidermoide mal diferenciado. Fue sometida a procedimiento ginecológico extenso (ablación de los órganos de la región anterior del hueco pélvico) y en el posoperatorio recibió antibióticos intravenosos de amplio espectro. Se le colocó un catéter venoso central en el día de la operación.

Tres días después del procedimiento quirúrgico la mujer tuvo fiebre de 38 a 38.5 °C, persistente, sin un origen claro. Ocho días después de la operación la temperatura era de 39.2 °C. Los cultivos de sangre y de la punta del catéter central reportaron el crecimiento de un microorganismo con células ovoides grandes, algunas con zonas de constricción por gemación en sus extremos. Cuando se incubaron en suero estas células, dieron origen a estructuras tubulares con paredes paralelas.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál es el microorganismo que con mayor probabilidad se identificará en el hemocultivo de esta paciente?

A. *Candida albicans*
B. *Candida glabrata*
C. *Aspergillus*
D. *Mucor*
E. *Pneumocystis*

■ ¿Cuál es la característica del microorganismo que pudo haber facilitado la infección en estas circunstancias?

A. Manoproteínas
B. Glucanos
C. Formación de un tubo germinal
D. Formación de biopelícula
E. Esporocitos

■ ¿Cuál es el probable origen del agente infeccioso?

A. Animales
B. Aire hospitalario
C. Dispositivos médicos
D. Flora del paciente
E. Trabajadores sanitarios

RESPUESTAS

1(A), **2**(D), **3**(D)

CAPÍTULO 46

Cryptococcus, *Histoplasma*, *Coccidioides* y otros hongos patógenos sistémicos

Los hongos revisados en este grupo causan diversas infecciones, que varían en gravedad desde cuadros subclínicos hasta enfermedad progresiva, debilitante. La mayor parte de los hongos de estos géneros son dimórficos y crecen en forma de mohos infecciosos en el ambiente, pero cambian a la forma de levaduras en tejidos para producir la infección. Difieren de los hongos oportunistas por su capacidad para causar enfermedad en individuos previamente sanos, pero la enfermedad grave ocurre en individuos con inmunodepresión. Con la excepción de *Cryptococcus neoformans*, cada uno de los hongos de estos géneros está restringido a un nicho geográfico que corresponde al hábitat ambiental de la forma de moho. Ninguno se transmite de persona a persona. En el **cuadro 46-1** se resumen las principales características de los patógenos sistémicos.

CRYPTOCOCCUS

Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans es una levadura de 4 a 6 µm de diámetro que produce una **cápsula** característica (**figura 46-1**), con un diámetro de hasta 25 µm o más. Es un basidiomiceto que en alguna ocasión se consideró como una especie uniforme, pero que ahora se ha dividido en cuatro serotipos (A a D) y tres variedades (*neoformans, grubii, gattii*). Aunque hay algunas diferencias epidemiológicas entre las variedades, su biología patógena es en esencia la misma. Así, en conjunto se les ha denominado *Cryptococcus neoformans* o simplemente criptococos.

Los serotipos y variedades tienen la misma biología

La cápsula es singular entre los hongos patógenos y consiste en un polímero complejo de polisacáridos, cuyo principal componente es el **glucuronoxilmanano (GXM)**. La producción de la cápsula es reprimida bajo condiciones ambientales y se estimula en las condiciones fisiológicas que se encuentran en tejidos y en cultivos en los medios de laboratorio clínico habituales, como agar sangre, agar chocolate y agar de Sabouraud. Ya sea a 25 o a 37 °C, se producen colonias de levaduras mucoides en 2 a 3 días. Las formas teleomorfas (sexuales) con hifas y basidiosporas se han producido sólo en el laboratorio bajo condiciones especiales. Se sospecha, pero no se ha observado que ésta sea la forma de crecimiento que existe en el medio ambiente. Además de la cápsula, los productos extracelulares incluyen ureasa y lacasa. El producto de la actividad de la lacasa es un pigmento de melanina.

En los tejidos de encuentra cápsula con GMX

Se producen ureasa, lacasa y melanina

Criptococosis

CÁPSULA CLÍNICA

La enfermedad primaria causada por criptococo es la meningitis crónica. El inicio es lento, incluso insidioso, con febrícula y cefalea que progresa a alteración del estado mental y convulsiones. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en los tejidos, la respuesta inflamatoria a menudo se modifica de manera notable. La mayor parte de los pacientes tienen un trastorno inmunitario obvio, aunque algunos no presentan defectos inmunitarios demostrables.

EPIDEMIOLOGÍA

C. neoformans es un hongo ubicuo en todo el mundo, en particular en tierra contaminada con heces de aves y material vegetal en descomposición. Un nicho ambiental son los árboles huecos, donde la lacasa participa en la degradación de la madera. Se cree que la forma infecciosa, ya sea levaduras desecadas o basidiosporas, se desplaza de estos sitios y se inhala. Los casos aparecen de manera esporádica, sin predisposición ocupacional en particular, lo que incluye aquellos que trabajan con heces de aves o personal de laboratorio que labora manipulando dicho hongo. La criptococosis en individuos con inmunodepresión ocurre principalmente en aquellos con trastornos en la función de los linfocitos T, en particular en personas con SIDA, en quienes se observan a menudo infecciones

CUADRO 46-1 Características de los hongos patógenos sistémicos

	CRECIMIENTO					
MICROORGANISMO	**CULTIVO A 25 °C**	**CULTIVO A 37 °C**	**TEJIDOS**	**ORIGEN**	**ENFERMEDAD PRIMARIA**	**ENFERMEDAD DISEMINADA**
Cryptococcus neoformans	Levadura encapsulada	Levadura encapsulada	Levadura encapsulada	Ambiental, todo el mundo	Neumonía	Meningitis crónica
Histoplasma capsulatum	Moho, macroconidia tuberculada[a]	Levadura pequeña	Levadura intracelular pequeña[b]	Ambiental, EUA, Medio Oeste de EUA[d]	Neumonía, adenopatía hiliar	Aumento de tamaño de los órganos del RES
Blastomyces dermatitidis	Moho[a]	Levadura		Ambiental, EUA, Medio Oeste de EUA[c]	Neumonía	Lesiones en piel y hueso
Coccidioides immitis	Moho, artroconidia	(Esférulas)[e]	Esférulas	Ambiental, desierto de Sonora[c,f]	Fiebre del valle	Neumonía, meningitis, lesiones óseas y cutáneas
Paracoccidioides brasiliensis	Moho	Levaduras, múltiples blastoconidias		Ambiental, América Latina	Neumonía	Mucocutánea, RES

RES, sistema reticuloendotelial (ganglios linfáticos, hígado, bazo, médula ósea).
[a] Se forman microconidias, pero no son características.
[b] Por lo común múltiples levaduras en los macrófagos.
[c] "Islas ecológicas" en toda América.
[d] "Islas ecológicas" en todo el mundo.
[e] Es difícil hacer crecer la forma de esférula en cultivo.
[f] En EUA e incluye partes de Arizona, California, Nevada y región occidental de Texas.

micóticas. En países con programas antirretrovirales bien desarrollados, la enfermedad criptocócica ha disminuido en personas con SIDA, pero persiste en otros individuos con inmunodepresión. La enfermedad puede ocurrir en personas sin defecto inmunitario conocido y se dice que es más probable con ciertas variantes. No se ha documentado transmisión de persona a persona.

Relacionado con tierra y heces de aves
Inhalación de levaduras o basidiosporas

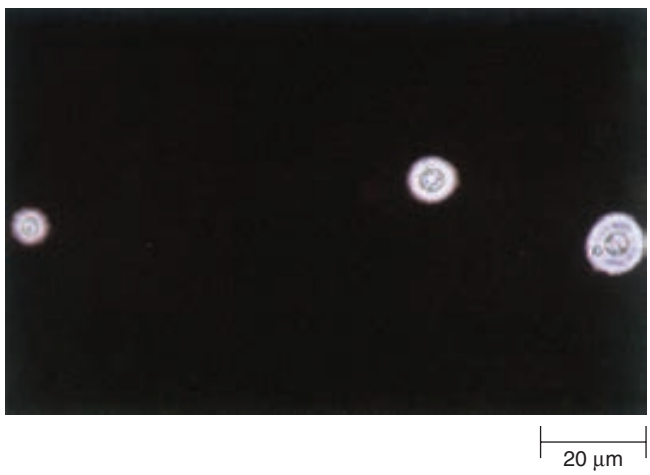


FIGURA 46-1. ***Cryptococcus neoformans.*** Se utilizó la preparación de tinta china al mezclar LCR que contenía criptococos con tinta china. Las levaduras pueden observarse en los espacios claros causados por la gran cápsula de polisacáridos que excluye la tinta de las partículas. Observe que la levadura que se encuentra en la extrema derecha está en gemación. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*. 6a. ed. Nueva York; McGraw-Hill, 2008.)

PATOGÉNESIS

Después de la inhalación, los criptococos alcanzan los alvéolos, donde la producción de la cápsula de polisacáridos es el principal determinante de la virulencia. La supervivencia intracelular en fagocitos es favorecida por la producción de melanina, que interfiere con los mecanismos de destrucción oxidativa. La cápsula de GXM es antifagocítica y tiene varios efectos inmunomoduladores, como la interferencia con la presentación de antígenos, migración de leucocitos, respuestas específicas de anticuerpos y el desarrollo de respuestas inmunitarias T_H1. Los efectos de la depresión inmunitaria pueden actuar tanto a nivel local como sistémico, porque los criptococos producen grandes cantidades de cápsula de forma que GXM se detecta con facilidad en sangre y en otros líquidos corporales. Esta desactivación de la primera línea de defensa puede ser lo que permite que el microorganismo se disemine fuera del pulmón. La afinidad de *C. neoformans* por el sistema nervioso central (SNC) es notable. Las explicaciones propuestas incluyen el cruce de la barrera hematoencefálica dentro de macrófagos ("caballo de Troya") y la capacidad de la lacasa para convertir abundantes catecolaminas en melanina en el SNC.

La cápsula antifagocítica es un factor determinante de la virulencia
La GXM circulante interfiere con la función inmunitaria
La melanina proporciona protección oxidativa en el SNC

La reacción histica a *C. neoformans* varía desde poca o ninguna reacción a reacción purulenta o granulomatosa. Muchos casos de

infección criptocócica pulmonar, cutánea e incluso meníngea muestran una notable escasez de células inflamatorias. Esto se explica porque el hongo no sólo bloquea su propia fagocitosis, sino que es capaz de causar regulación descendente de varios aspectos de la respuesta inmunitaria.

La reacción hística a menudo es mínima

INMUNIDAD

En individuos con inmunodepresión, las vías alternas de fijación del complemento por la cápsula probablemente sean suficientes para la opsonización y fagocitosis. La cápsula no es particularmente antigénica y algunos anticuerpos contra criptococo no suelen detectarse durante la evolución de la infección. Algunos anticuerpos protegen el organismo, pero se desconoce su participación en la respuesta inmunitaria.

Los anticuerpos tienen cierta participación en la respuesta inmunitaria

Los estudios en animales y la fuerte asociación clínica de la criptococosis con defectos de las células T indican que las respuestas inmunitarias de tipo T_H1 son de la mayor importancia en el resultado de la infección. Los criptococos fagocitados por macrófagos podrían no ser destruidos y es necesaria la activación de citocinas para completar la eliminación del microorganismo. Se han identificado manoproteínas inmunodominantes, las cuales utilizan células dendríticas como presentador primario a los linfocitos T CD4+. En pacientes con criptococosis que no tienen trastornos inmunitarios conocidos, a menudo es posible detectar función inmunitaria T_H1 subnormal mediante exámenes de laboratorio. La recuperación clínica en tales casos se asocia con restablecimiento de las funciones inmunitarias.

Predomina la respuesta T_H1

Las células dendríticas presentan manoproteínas

Criptococosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La meningitis es la forma más reconocida de enfermedad criptocócica; por lo común tiene un inicio lento, insidioso, con manifestaciones relativamente inespecíficas hasta etapas avanzadas de su evolución. La cefalea intermitente, irritabilidad, mareo y dificultad para realizar funciones cerebrales complejas aparecen a lo largo de semanas o meses sin un patrón consistente. Los cambios conductuales se han confundido con psicosis. Suele haber fiebre, pero no está presente de manera invariable. En etapas avanzadas de la evolución clínica pueden aparecer convulsiones, signos de afección de los pares craneales y papiledema, así como demencia y disminución del estado de conciencia. En individuos con SIDA la evolución es más rápida; tales pacientes están infectados en 5 a 15% de los casos con *C. neoformans*.

La meningitis es insidiosa y crónica

La evolución es más rápida en individuos con SIDA

La neumonía criptocócica a menudo es asintomática o leve. Es mínima la producción de esputo y las manifestaciones no son lo suficientemente específicas para sugerir la causa. La piel y hueso son los sitios afectados más a menudo en la enfermedad diseminada; las lesiones cutáneas en ocasiones son el signo de presentación y a menudo se caracterizan por la ausencia de inflamación. En ocasiones el diagnóstico se establece cuando se obtiene biopsia de las lesiones por sospecha de neoplasia.

La neumonía criptocócica a menudo es asintomática

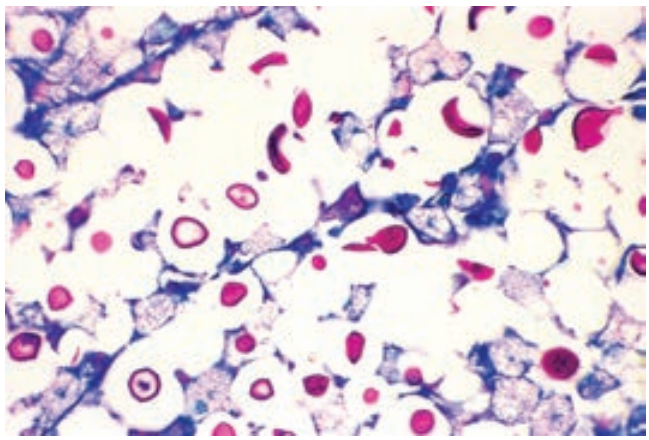


FIGURA 46-2. Meningitis criptocócica. Las células de *C. neoformans* se tiñeron de rojo por el colorante PAS (ácido peryódico de Schiff). La cápsula no está teñida, pero crea un halo alrededor de los microorganismos. Observe la ausencia de células inflamatorias. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* Vol. I. Stamford CT: Appleton & Lange; 1997.)

DIAGNÓSTICO

Los datos típicos en el LCR en la meningitis criptocócica incluyen aumento de la presión, pleocitosis (por lo común 100 células o más) con predominio de linfocitos y disminución de las concentraciones de glucosa. En algunos casos, pueden estar ausentes una o todas las manifestaciones, pese que se aíslen criptococos en cultivo. Las cápsulas de criptococo son demostrables en el LCR en casi 50% de los casos al mezclar sedimento centrifugado con **tinta china** y al examinar la mezcla en el microscopio (figura 46-1). Es necesaria cierta experiencia para evitar la confusión de linfocitos con criptococos. Las tinciones para *C. neoformans* se realizan poco o no se realizan en lo absoluto en las tinciones histológicas habituales; así, pueden pasarse por alto con facilidad a menos que se utilicen tinciones especiales para hongos (**figura 46-2**).

Puede haber alteraciones mínimas en el recuento celular y en las concentraciones de glucosa en el LCR

La preparación con tinta china es positiva en 50% de los casos

En el aislamiento de *C. neoformans*, es importante el volumen de la muestra de LCR. El número de microorganismos presentes puede ser lo suficientemente pequeño como para que se requiera un volumen sustancial de líquido (más de 30 ml) para obtener un cultivo positivo. Si se sospecha criptococosis y los cultivos son negativos, se recomienda la detección de antígenos de polisacáridos GXM en LCR o suero por aglutinación en látex o métodos de inmunoanálisis enzimático. Estas pruebas son muy sensibles y específicas y su cuantificación tiene importancia pronóstica. Un incremento en las concentraciones de antígeno indica progresión de la enfermedad, en tanto que la reducción de los títulos es un signo favorable.

En LCR puede haber pocos criptococos

GXM es detectable en LCR y suero

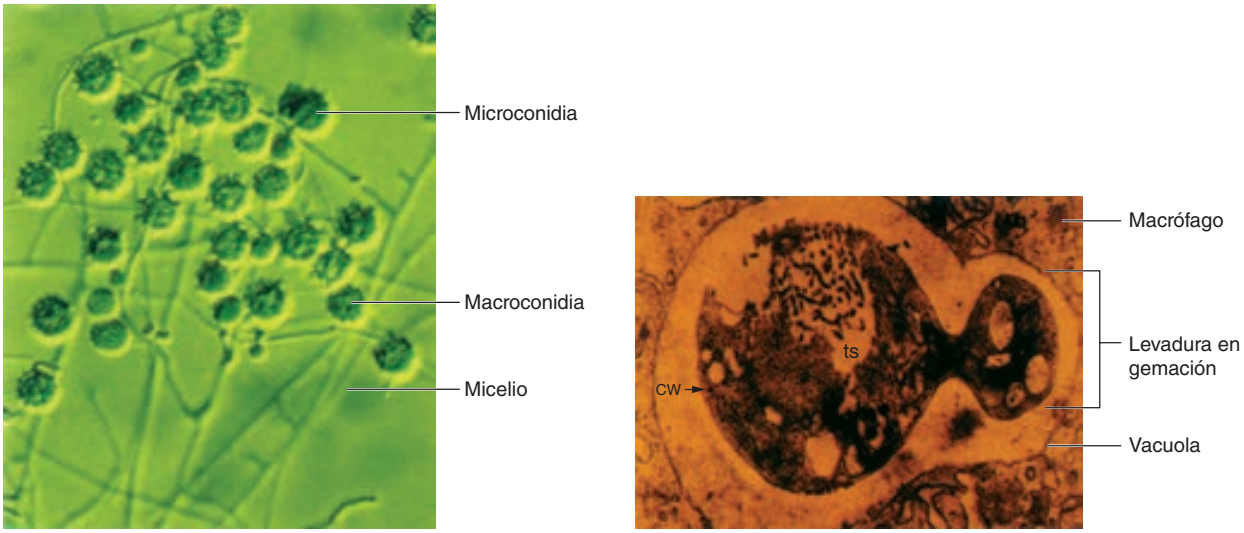


FIGURA 46-3. ***Histoplasma capsulatum*. A.** Fase de moho con hifas, microconidias y macroconidias tuberculadas. **B.** Una levadura en multiplicación (note la gemación) en el interior de una vacuola en un macrófago fagocítico. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

TRATAMIENTO

El tratamiento primario para la criptococosis sistémica consiste en anfotericina B más flucitosina, seguido de un ciclo prolongado de fluconazol. Casi 75% de las personas con meningitis responden al tratamiento, pero un porcentaje significativo sufre recaídas después de la interrupción del tratamiento antimicótico; muchos presentan enfermedad crónica que requiere ciclos terapéuticos repetidos. Casi 50% de los casos que se han curado tiene algún tipo de daño neurológico residual.

Se utilizan en combinación anfotericina B, flucitosina y fluconazol

HISTOPLASMA

Histoplasma capsulatum

Es un hongo dimórfico (**figura 46-3B**) que crece en fase de levadura en tejidos y en cultivos incubados a 37 °C. La fase de moho crece en cultivos incubados entre 22 y 25 °C y como saprófitos en la tierra. Hay tres variedades de *Histoplasma* (*capsulatum*, *duboisii*, *farciminosum*), que varían con la distribución geográfica. Las formas de levadura son pequeñas para los hongos (2 a 4 µm) y se reproducen por gemación (blastoconidias). Los micelios son tabicados y producen **microconidias** y macroconidias. La estructura diagnóstica se denomina **macroconidia tuberculada**, porque tiene proyecciones digitiformes, radiales y de pared gruesa (figura 46-3A). Puede cultivarse en agar sangre, agar chocolate y agar de Sabouraud, pero puede tardar varias semanas. La designación de *H. capsulatum* es en realidad inadecuada, porque no se forman cápsulas. Proviene de los halos que se observan alrededor de las levaduras en cortes hísticos, lo cual es causado por un artefacto en los métodos histopatológicos habituales.

Hongos dimórficos pequeños que producen macroconidias tuberculadas

El crecimiento puede tardar semanas

Histoplasmosis

CÁPSULA CLÍNICA

La histoplasmosis se limita a regiones endémicas, donde la mayor parte de los pacientes cursan asintomáticos o sólo manifiestan fiebre y tos. Si un médico valora a un individuo afectado, el infiltrado pulmonar y adenopatía hiliar podrían ser o no evidentes en los estudios radiográficos. Los casos progresivos muestran extensión hacia el pulmón o aumento de volumen de los ganglios linfáticos y bazo.

EPIDEMIOLOGÍA

H. capsulatum crece en la tierra bajo condiciones climáticas de humedad, en particular tierra que contenga heces de aves o murciélagos. El modo de infección parece ser la inhalación de microconidias del moho, que son lo bastante pequeñas (2 a 5 µm) para alcanzar los bronquiolos terminales y alvéolos. El microorganismo es en particular prevalente con cierta temperatura, en zonas subtropicales y tropicales y existe en áreas endémicas en todos los continentes del mundo, con excepción de la Antártica. La zona más grande y mejor definida en EUA es la región de los ríos Ohio y Mississippi (**figura 46-4**). Más de 50% de los residentes de dichos estados en estas áreas muestran evidencia radiológica de infección previa y en algunos sitios hasta en 90% de los casos se demuestra hipersensibilidad tardía a antígenos de *Histoplasma*. La irrupción en nidos de aves, cuevas con murciélagos y zonas con abundante tierra se ha asociado con brotes epidémicos. El riesgo es mayor en

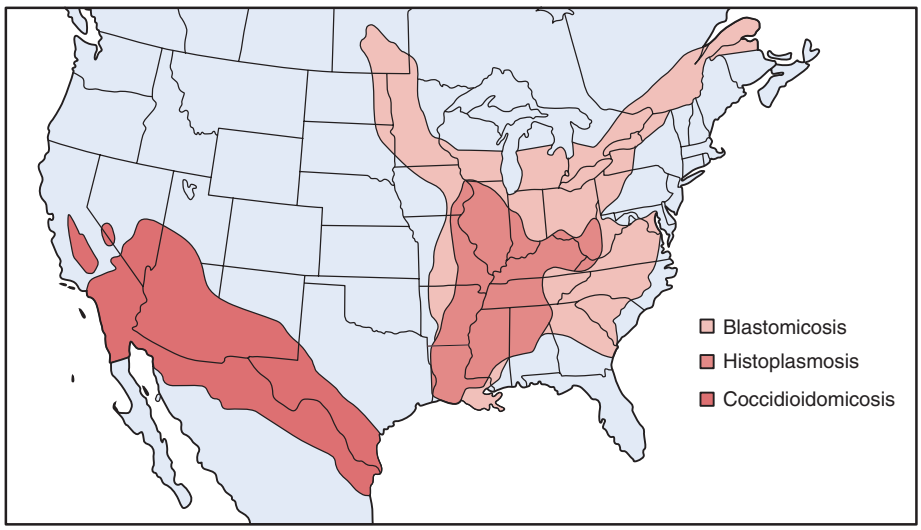


FIGURA 46-4. Distribución geográfica de las infecciones micóticas sistémicas en EUA.

personas en regiones endémicas cuyo empleo (agricultura, construcción) o pasatiempos (espeleólogos) los pone en contacto con estos sitios. La infección no se transmite de persona a persona. La enfermedad es más común en varones y hay diferencias étnicas o raciales en cuanto a la susceptibilidad.

Las microconidias son infecciosas

El moho crece en tierra húmeda contaminada con heces de aves

Alta prevalencia en la región central de EUA

PATOGÉNESIS

La característica distintiva de la histoplasmosis es la infección de los ganglios linfáticos, bazo, médula ósea y otros elementos del sistema reticuloendotelial, con un crecimiento intracelular en macrófagos fagocíticos. La infección inicial es de tipo pulmonar, a través de la inhalación de conidias infecciosas, las cuales se convierten en levaduras en el hospedador. Se unen a receptores de integrina y fibronectina y son captados con facilidad por fagocitos profesionales. Las células dendríticas destruyen las levaduras invasoras, pero en el interior de los neutrófilos y macrófagos sobreviven a los efectos de la reacción oxidativa e inhiben la fusión de fagosoma-lisosoma. Las características fundamentales en esta supervivencia y multiplicación son la capacidad de *H. capsulatum* para fijar hierro y calcio del macrófago y para modular el pH del fagolisosoma. El pH ácido necesario para el efecto óptimo de destrucción en el lisosoma es elevado por *H. capsulatum* hacia un intervalo neutro, menos eficaz (pH 6.0 a 6.5). ::: fagosoma-lisosoma, pág. 21

El sistema reticuloendotelial es el foco de infección

Crecimiento en los macrófagos mediante el control del pH lisosómico

Con el crecimiento continuo, hay diseminación linfática y desarrollo de lesiones primarias similares a las observadas en la tuberculosis. Se desconoce aún el grado de diseminación al sistema reticuloendotelial en el interior del macrófago durante la infección primaria, pero se presume que ocurra dicha diseminación. La mayor parte de los casos no avanzan hacia la etapa primaria, dejando sólo un ganglio linfático calcificado como evidencia de la infección. Al igual que la tuberculosis, pueden permanecer células viables en estas lesiones antiguas y que más tarde se reactivan, en particular si la persona sufre inmunodepresión. ::: tuberculosis primaria, págs. 379 y 380

La diseminación linfática y reactivación son similares a las observadas en la tuberculosis

Desde el punto de vista histopatológico, hay una notable inflamación granulomatosa con necrosis en las lesiones pulmonares, pero puede ser difícil detectar *H. capsulatum*, incluso en tinciones especiales para hongos. La diseminación extrapulmonar afecta al sistema reticuloendotelial, con hepatomegalia y esplenomegalia. En estos órganos pueden encontrarse numerosos organismos en el interior de macrófagos, al igual que en ganglios linfáticos, médula ósea o incluso en sangre periférica (**figura 46-5**).

Se observa una respuesta granulomatosa en hígado, bazo y médula ósea

INMUNIDAD

La infección con *H. capsulatum* se asocia con el desarrollo de inmunidad celular, como se demuestra por los resultados positivos de las

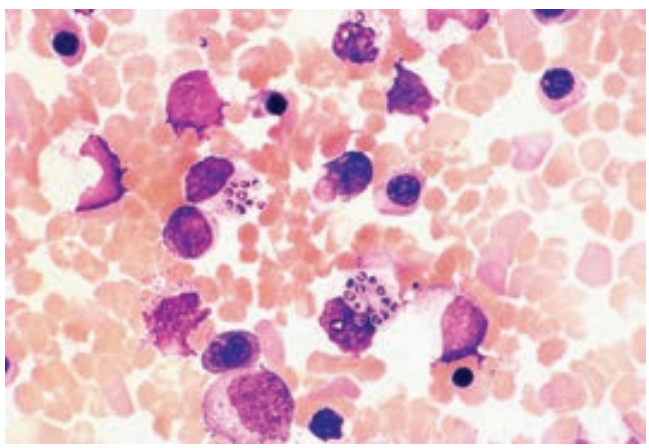


FIGURA 46-5. ***Histoplasma capsulatum.*** Frotis de sangre periférica que muestran dos monocitos con múltiples organismos en el interior de su citoplasma. Observe el tamaño de las levaduras, que es muy pequeño para ser hongos. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* Vol. I. Stamford CT: Appleton & Lange; 1997.)

pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía a antígenos de micelios de *H. capsulatum*. Se cree que la infección confiere inmunidad duradera, cuyo componente más importante es el mediado por linfocitos T_H1. En infecciones experimentales, los macrófagos activados por citocinas producidas por linfocitos T son capaces de inhibir el crecimiento intracelular de *H. capsulatum* y de esta forma controlar la enfermedad. Ni los linfocitos B ni los anticuerpos tienen influencia significativa en la resistencia a la reinfección. Los individuos con inmunodepresión, en particular aquellos con defectos relacionados con los linfocitos T, son incapaces de detener el crecimiento del microorganismo y tienden a desarrollar enfermedad progresiva, diseminada. ::: respuesta de las células T, pág. 2

Las pruebas cutáneas muestran hipersensibilidad tardía
La inmunidad es mediada por linfocitos T_H1

Histoplasmosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La mayor parte de casos de infección por *H. capsulatum* son asintomáticos o muestran sólo fiebre y tos por unos cuantos días o semanas. En las radiografías pueden observarse linfadenopatía del mediastino e infiltrados pulmonares leves. En casos más graves hay escalofríos, malestar, dolor torácico e infiltrados más extensos, los que suelen resolverse. Un nódulo residual puede continuar aumentando de tamaño a lo largo de los años, causando un problema de diagnóstico diferencial con neoplasias pulmonares. La enfermedad pulmonar progresiva ocurre en una forma similar a la tuberculosis pulmonar, lo que incluye el desarrollo de cavidades, producción de esputo, diaforesis nocturna y pérdida de peso. La evolución es crónica y con recaídas, con duración de meses a años.

La mayor parte de los casos cursan asintomáticos o con fiebre y tos
La enfermedad pulmonar progresiva muestra cavidades y pérdida de peso

La histoplasmosis diseminada por lo general aparece como enfermedad febril con aumento de tamaño de los órganos reticuloendoteliales. El SNC, piel, tubo digestivo y glándulas suprarrenales también pueden verse afectadas. Una manifestación común es la aparición de úlceras indoloras en las mucosas. La evolución de la histoplasmosis suele ser crónica, con manifestaciones que dependen de los órganos afectados. Por ejemplo, puede desarrollarse insuficiencia suprarrenal bilateral (enfermedad de Addison) cuando hay afección de las glándulas suprarrenales.

La diseminación incluye órganos reticuloendoteliales, mucosas y glándulas suprarrenales

DIAGNÓSTICO

En la mayor parte de las formas de histoplasmosis pulmonar, es baja la precisión diagnóstica del examen directo o los cultivos de esputo. En la enfermedad diseminada, los hemocultivos o muestras de biopsia de los órganos reticuloendoteliales probablemente contendrán *Histoplasma*. Los cultivos de médula ósea son muy precisos. Por su pequeño tamaño, las levaduras son difíciles de observar en preparaciones con hidróxido de potasio (KOH) y su morfología no es lo suficientemente característica para permitir el diagnóstico. Las tinciones selectivas para hongos, como la metenamina argéntica para demostrar la presencia del microorganismo, podrían no diferenciarlas de otras levaduras. Las tinciones con hematoxilina y eosina (H&E) o de Wright de la médula ósea a menudo demuestran la presencia del microorganismo en su ubicación intracelular en los macrófagos (figura 46-5). Las muestras deben analizarse cuidadosamente con gran aumento óptico. La identificación de aislados en cultivo requiere la demostración de conidias típicas y dimorfismo. Se han desarrollado sondas de ácidos nucleicos para la confirmación de los cultivos.

Los estudios en sangre y médula ósea requieren tinciones especiales
Se han utilizado análisis de inmunodifusión y sondas de DNA para los cultivos

Los anticuerpos pueden detectarse durante y después de la infección, pero su utilidad en regiones endémicas es limitada a causa de los resultados negativos falsos y reacciones cruzadas en pacientes con blastomicosis. La elevación de los títulos de anticuerpos sugiere diseminación o recaída. Las pruebas cutáneas han sido de utilidad en el pasado, pero los reactivos ya no están disponibles en el comercio. Es necesaria la demostración de aislamientos en cultivo o su presencia histológica clara para confirmar el diagnóstico. Se ha demostrado en suero y en orina la presencia de un antígeno polisacárido circulante por enzimoinmunoanálisis de adsorción (EIA) en más de 90% de los pacientes con enfermedad diseminada.

El cultivo es necesario para confirmar el diagnóstico
Los enzimoinmunoanálisis de adsorción detectan antígenos circulantes

TRATAMIENTO

Las infecciones primarias y lesiones pulmonares localizadas por lo común se resuelven sin tratamiento. Para la enfermedad leve localizada al pulmón se utiliza itraconazol. Para la enfermedad más grave o diseminada se utiliza un ciclo de anfotericina B seguido por itraconazol. Este último puede ser eficaz para la profilaxis de personas con alto riesgo de padecer la enfermedad, entre quienes se cuentan individuos con SIDA y con recuentos bajos de células CD4 y otros individuos con inmunodepresión en regiones endémicas.

Anfotericina B e itraconazol

BLASTOMYCES

Blastomyces dermatitidis

Blastomyces dermatitidis es un hongo dimórfico con algunas características similares a las de *Histoplasma*. El crecimiento ocurre en fase de levadura en tejidos y en cultivos incubados a 37 °C. Las levaduras por lo común son más grandes (8 a 15 mm) que las de *H. capsulatum*, con yemas de base ancha y pared gruesa (**figura 46-6**). La fase de moho aparece en cultivo a 25 °C. Las hifas son tabicadas y producen conidias redondas u ovales suficientemente similares a las microconidias producidas por *H. capsulatum* como para causar confusión entre dos cultivos jóvenes. Los cultivos maduros pueden producir clamidoconidias, pero *B. dermatitidis* no produce estructuras tan distintivas como las macroconidias tuberculadas de *Histoplasma*.

Levaduras grandes con yemas de base ancha
El moho tiene conidias ovales similares a las de *Histoplasma*

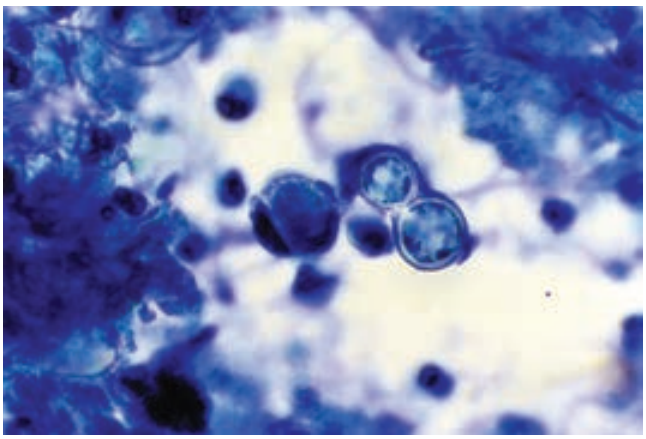


FIGURA 46-6. *Blastomyces dermatitidis*. En esta muestra de esputo se observan levaduras grandes de pared gruesa. Observe como las blastoconidias conservan su unión amplia a la célula progenitora antes de la separación. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* Vol. I. Stamford CT: Appleton & Lange; 1997.)

Blastomicosis

CÁPSULA CLÍNICA

En su mayor parte, las características clínicas de la blastomicosis son similares a las de histoplasmosis. Los pacientes cursan asintomáticos o tienen sólo fiebre leve y tos a menos que la enfermedad progrese fuera del pulmón. Las lesiones cutáneas son la manifestación más común de la enfermedad diseminada. No hay participación del sistema reticuloendotelial.

EPIDEMIOLOGÍA

Los casos de blastomicosis tienen una distribución geográfica y condiciones para la maduración de conidias en la tierra, que son similares a las de la histoplasmosis, pero no tienen la asociación con aves o mamíferos que se había mencionado. La mayor parte de las infecciones ocurren en la región central y oriental de EUA (figura 46-4), pero se ha reportado en África, Medio Oriente y Europa. Nunca se ha contado con una prueba cutánea específica para blastomicosis; esto limita el mapeo de las regiones endémicas. Se cree que la inhalación de microconidias ambientales es el medio de infección.

Distribución geográfica similar a la de *Histoplasma*

PATOGÉNESIS

Se sabe mucho menos de la blastomicosis que de las micosis sistémicas más comunes, como histoplasmosis y coccidioidomicosis. La menor frecuencia de infección diseminada y la falta de especificidad de las pruebas cutáneas y serológicas son en parte causantes de esta falta de información. Mucho de lo que se cree de la blastomicosis se basa en analogías con la histoplasmosis.

La infección primaria es pulmonar después de la inhalación de conidias que se desarrollan en la tierra. Se han identificado glucanos de superficie y una adhesina glucoproteína (BAD1) que se unen a los receptores del hongo en la célula del hospedador, macrófagos y matriz extracelular. Esto da origen a una respuesta inflamatoria mixta, que varía desde la infiltración de neutrófilos hasta granulomas bien organizados con células gigantes. El microorganismo crece en tejidos en forma de levaduras grandes con paredes gruesas con blastosporas unidas. Una diferencia significativa con *Histoplasma* es que las levaduras son principalmente extracelulares en lugar de encontrarse en el interior de los macrófagos. Esto puede deberse a su tamaño relativamente grande, pero hay poca información que sugiere que *B. dermatitidis* comparte la propensión para el parasitismo intracelular que es característico de *H. capsulatum*.

Adhesinas de superficie se unen a las células del hospedador

Las levaduras grandes se encuentran principalmente afuera de la célula

INMUNIDAD

No se ha definido con claridad el principal mecanismo de defensa del hospedador contra *B. dermatitidis*. Las células micóticas activan el sistema del complemento a través de sus vías clásica y alterna y se han identificado anticuerpos dirigidos contra un glucano componente de la pared celular. Estos anticuerpos disminuyen conforme la infección se resuelve. Al igual que con otros hongos, las respuestas mediadas por T_H1 parecen ser los determinantes más importantes de la inmunidad. Los macrófagos activados con citocinas tienen mayor capacidad de destruir *B. dermatitidis*.

Participan el complemento, anticuerpos e inmunidad celular

Blastomicosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los casos leves de blastomicosis son difíciles de diagnosticar y la mayor parte de las infecciones se reconocen en etapas avanzadas o diseminadas de la enfermedad. Este problema también ocurría con otras micosis sistémicas antes del desarrollo de procedimientos diagnósticos sensibles y específicos. La infección pulmonar se manifiesta con tos, producción de esputo, dolor torácico y fiebre. Puede haber linfadenopatía hiliar, al igual que infiltrados pulmonares nodulares con consolidación alveolar. El cuadro clínico total puede simular un tumor pulmonar, tuberculosis u otra micosis. Las lesiones cutáneas son comunes y en algún tiempo se consideraron una forma primaria de la enfermedad. A diferencia de la histoplasmosis, las lesiones se desarrollan en piel expuesta y es poco común la infección de las mucosas. La necrosis y fibrosis extensas pueden producir deformidad considerable. La infección ósea tiene características similares a las de otras causas de osteomielitis crónica. Los aparatos urinario y reproductor son los afectados más a menudo en la afección visceral; la próstata es particularmente propensa a la infección.

La blastomicosis pulmonar es similar a otras micosis

Las lesiones cutáneas ocurren en piel expuesta

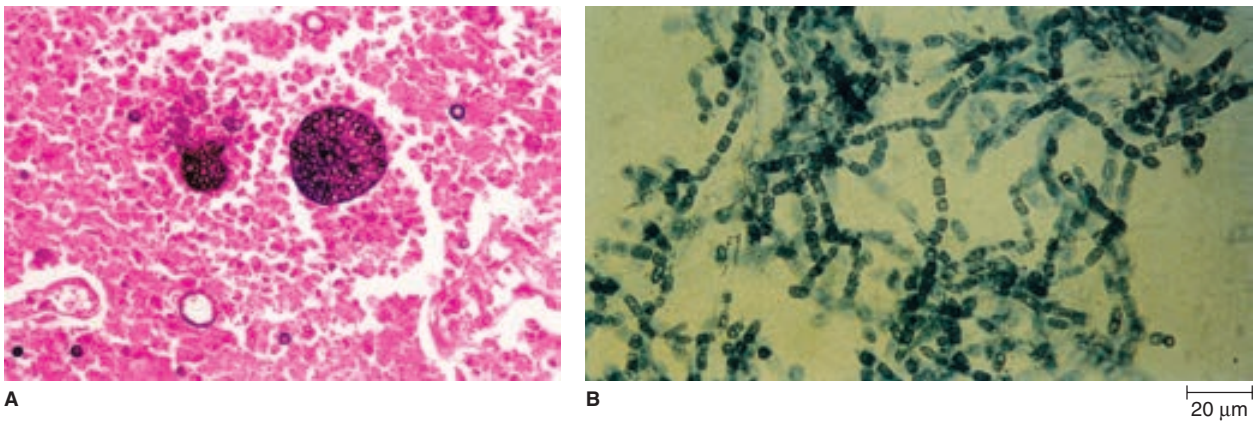


FIGURA 46-7. ***Coccidioides immitis*. A.** Tejido pulmonar con esférula grande, de pared gruesa, que contiene múltiples endosporas. La esférula más pequeña que se encuentra a la izquierda se ha roto y liberó endosporas. **B.** Fase de moho en la cual las células se han diferenciado para formar artroconidias de forma cilíndrica. (A, reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* Vol. I. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997. B, reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York; McGraw-Hill, 2008.)

DIAGNÓSTICO

El método diagnóstico más rápido consiste en la demostración directa de levaduras típicamente grandes con yemas de base ancha (blastoconidias) en preparaciones de KOH (figura 46-6). Los estudios de muestras de biopsia también tienen alta precisión diagnóstica y los microorganismos son visibles con tinciones de hematoxilina y eosina o colorantes especiales para hongos. *B. dermatitidis* crece en los medios habituales para hongos, pero el cultivo puede tardar hasta cuatro semanas. Las conidias no son particularmente distintivas; la demostración de dimorfismo y morfología típica de levaduras es esencial para evitar la confusión con otros hongos. Las sondas de DNA son de particular utilidad en la diferenciación de cultivos por *Histoplasma*. Se cuenta con pruebas serológicas, pero pueden ser negativas hasta en 50% de los casos.

Las preparaciones con KOH y la biopsia muestran levaduras con gemación

Los cultivos tardan semanas y las conidias no son características

TRATAMIENTO

Al igual que con la histoplasmosis, se utiliza itraconazol para la enfermedad leve o moderada, precedida por anfotericina B para casos de enfermedad diseminada o más grave. En casos de meningitis puede utilizarse fluconazol o voriconazol. Al igual que con otras micosis sistémicas, la respuesta al tratamiento es lenta y son comunes las recaídas.

La anfotericina B y los compuestos azólicos son eficaces

COCCIDIOIDES

Coccidioides immitis

Coccidioides immitis es también un hongo dimórfico, pero en lugar de una fase de levadura, su forma distintiva es una **esférula** de pared redonda grande (12 a 100 µm) y se produce en los tejidos en su forma invasora (**figura 46-7A**). Esta estructura es singular entre los hongos patógenos. Su formación tiene lugar en un proceso ilustrado en la **figura 46-8**. El desarrollo de la esférula requiere la invaginación simultánea de la membrana micótica (plasmalema) y la producción de nueva pared celular para formar estructuras multicompartimentales grandes. Los compartimientos se diferencian en estructuras unicelulares denominadas **endosporas**, cada una con una pared de capa delgada. Múltiples endosporas se desarrollan en cada esférula y la totalidad de la estructura está rodeada por matriz extracelular. La esférula finalmente se rompe y libera 200 a 300 endosporas (**figura 46-9**), cada una de las cuales puede diferenciarse en otra esférula.

El dimorfismo implica esférulas singulares

Las esférulas se diferencian para formar y liberar endosporas

En el medio ambiente, *C. immitis* crece en condiciones inapropiadas en tierra caliza alcalina con alto grado de salinidad. Tanto en el ambiente como en el laboratorio crecen en forma de moho sin importar la temperatura. El crecimiento se hace visible en 2 a 5 días. Las hifas son tabicadas y producen **artroconidias** de forma cilíndrica y de pared gruesa (figura 46-7B) en casi una semana. Las artroconidias maduras se separan con facilidad de las hifas y sobreviven por periodos prolongados en el ambiente. Cuando son transportadas a través del aire, son de naturaleza infecciosa. Las artroconidias pueden convertirse en esférulas en el laboratorio, pero sólo bajo condiciones especiales. Al igual que con otros hongos, la aplicación de métodos modernos de genotipificación ha conducido a cierta división en el género *Coccidioides*. *C. immitis* original que se aisló en el valle de San Joaquín en California parece ser una clona distinta; la mayor parte de las cepas de otras partes de América pertenecen a otra especie (*C. posadasii*). Como no hay diferencia en cuanto a la enfermedad que producen, y los estudios de laboratorio clínico no permiten distinguir entre ambas, se utiliza el término *C. immitis*, más familiar, para ambas especies.

Las artroconidias de forma cilíndrica forman hifas

Las conidias se transportan con facilidad a través del aire

Coccidioidomicosis

CÁPSULA CLÍNICA

La infección primaria aguda por *C. immitis* puede ser asintomática o bien manifestarse como un complejo sintomático conocido como "fiebre del valle" en residentes de regiones endémicas. La fiebre del valle se caracteriza por fiebre, malestar general, tos seca, artralgias y en ocasiones exantema. Hay pocos datos radiológicos o a la exploración física, pero la enfermedad suele persistir por semanas. La enfermedad diseminada incluye lesiones en huesos, articulaciones, piel y meningitis crónica progresiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La coccidioidomicosis es la micosis sistémica con restricciones geográficas más marcadas, porque *C. immitis* crece sólo en tierra alcalina en climas semiáridos, como la región que se encuentra al sur del desierto de Sonora (figura 46-4). Dichas áreas se caracterizan por veranos calientes, secos, con inviernos templados, con unas cuantas heladas y lluvia anual de casi 25 cm durante una breve temporada de lluvias. Las regiones ecológicas aisladas con estas condiciones se encuentran dispersas a lo largo de Centroamérica y Sudamérica. Las zonas endémicas primarias en EUA son los estados de Arizona, Nevada, Nuevo México, parte occidental de Texas y regiones áridas del sur y centro de California. Las personas que viven en estas regiones endémicas se encuentran en alto riesgo de infecciones, aunque la enfermedad es mucho menos común. Las pruebas cutáneas positivas tienen tasas de 50 a 90% en residentes de regiones muy endémicas. La coccidioidomicosis no se transmite de persona a persona.

Restricción geográfica al desierto de Sonora

Una alta proporción de habitantes de estas zonas se encuentran infectados

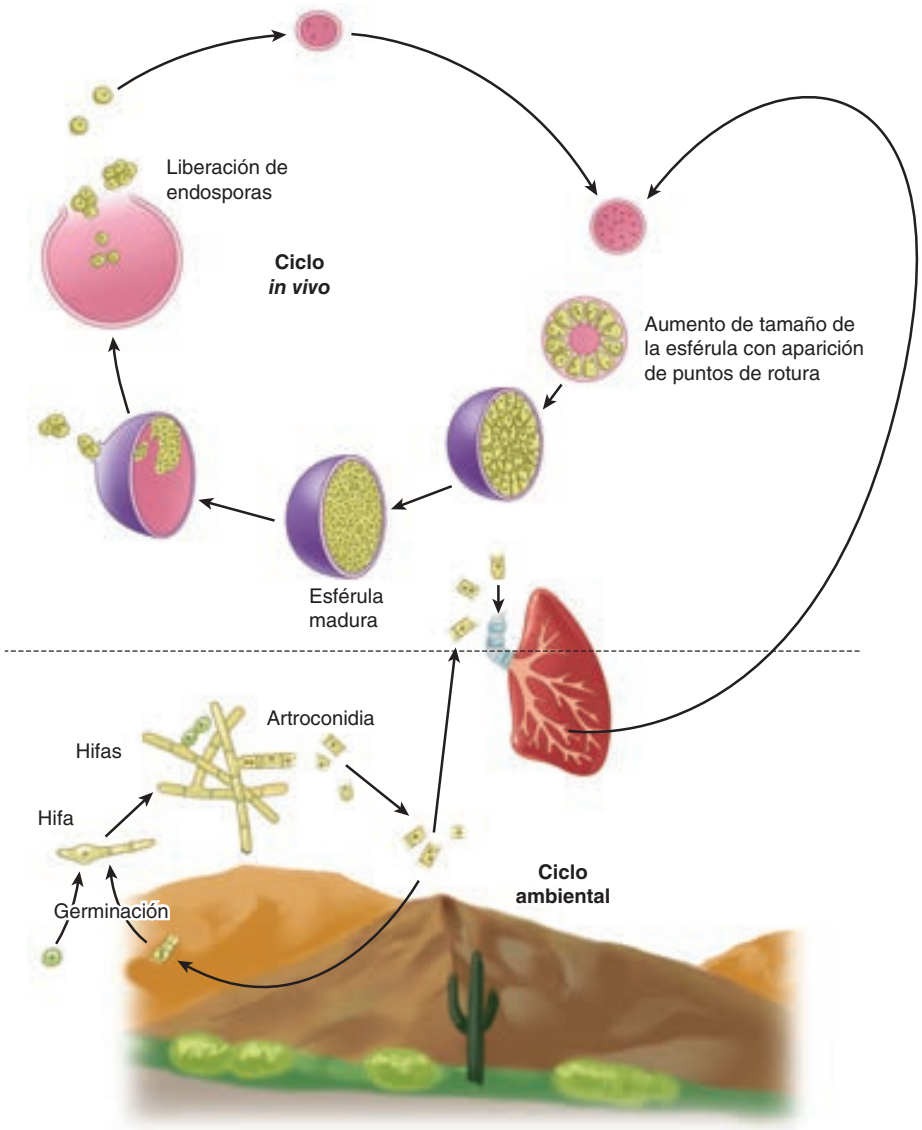


FIGURA 46-8. Ciclo vital de *Coccidioides immitis*. El ciclo natural tiene lugar en climas desérticos con lluvias moderadas. Las hifas se diferencian en artroconidias, las cuales se rompen y pueden permanecer suspendidas en el aire. El viento y los desplazamientos de tierra facilitan la diseminación y probablemente la inhalación hacia los pulmones del ser humano. En el hospedador humano, la diferenciación *in vivo* produce planos de rotura y finalmente la aparición de células grandes. Las esférulas se rompen liberando endosporas, las cuales pueden repetir el ciclo *in vivo*.

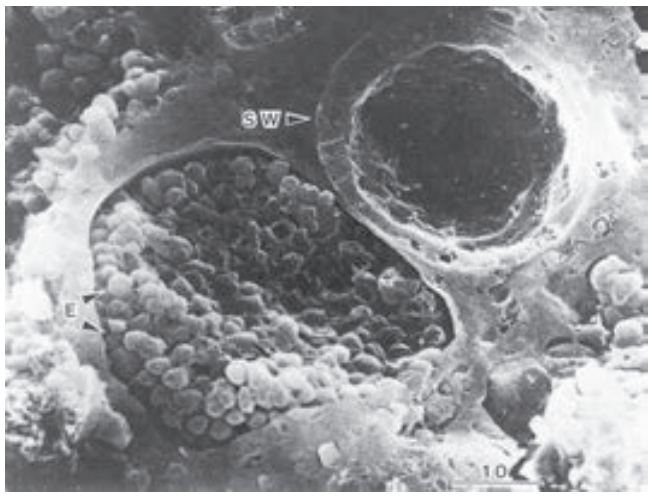


FIGURA 46-9. *Coccidioides immitis*. Micrografía electrónica de un pulmón murino infectado que muestra esférulas llenas de endosporas (E) y una que ha vertido su contenido de endosporas en los tejidos circundantes. Observe el grosor de la pared de la esférula (SW). (Reimpresa con autorización de Drutz DJ, Huppert M. *J Infect Dis* 1983; 147:379, figura 7. Copyright University of Chicago Publisher.)

La infección no se adquiere sin visitar al menos una región endémica, aunque hay registros de algunas "visitas" inusuales de la zona endémica a otros lugares. En 1978, una tormenta que se originó en Bakersfield, California (zona endémica), transportó una capa gruesa de polvo en todo el trayecto hasta San Francisco; a esto siguieron casos de coccidioidomicosis en personas que nunca habían salido del área de la bahía. En 1992 se observó un incremento de 10 veces en la frecuencia de la enfermedad en California después de un invierno húmedo en el cual las tormentas crearon un patrón de sequía-lluvia-sequía justo al momento del crecimiento del moho (y flores silvestres). Cuando florece en el desierto de Sonora, no está lejano un "brote" de artroconidias. La coccidioidomicosis se incrementó en EUA principalmente por la migración de personas provenientes de estados en los cuales es endémico *C. immitis*. Casi 90% de los casos nuevos de coccidioidomicosis ocurren en California o Arizona.

Las artroconidias pueden diseminarse por distancias largas
El patrón de lluvias influye en la tasa de infección

C. immitis es también una causa notable de infección en trabajadores de laboratorio. La gran infectividad de las artroconidias en cultivo ha causado que se le clasifique como arma biológica.

Se le considera una posible arma biológica

PATOGÉNESIS

Las artroconidias inhaladas son muy pequeñas (2 a 6 µm) para evitar las defensas del árbol traqueobronquial superior y alojarse en los bronquiolos terminales. El periodo de incubación es de 1 a 3 semanas. Los monocitos humanos pueden fagocitar y destruir algunas artroconidias en la exposición inicial, aunque la porción externa de la pared de las artroconidias tiene propiedades antifagocíticas, que persisten en etapas iniciales del desarrollo de la esférula. Las artroconidias que sobreviven se convierten a la etapa de esférula, las cuales inician un lento crecimiento hasta tamaños en los cuales es difícil la fagocitosis eficaz. Los neutrófilos polimorfonucleares son capaces de digerir la pared de la esférula, pero el acceso parece estar restringido a la matriz extracelular circundante. Las endosporas jóvenes son liberadas en paquetes que incluyen derivados de la matriz extracelular originados de la esférula progenitora, la cual puede protegerlas hasta que se desarrollan en nuevas esférulas.

La pared de las artroconidias resiste la fagocitosis
Las esférulas producen endosporas con matriz extracelular

Varias proteasas se encuentran en la pared celular de la conidia o en las esférulas; se ha propuesto que éstas actúan como factores de virulencia para *C. immitis*. Además de su participación en el ciclo vital del hongo, algunas de estas enzimas atacan sustratos del hospedador como colágena, elastina e inmunoglobulinas, pero no se ha definido una contribución directa específica para la enfermedad. Componentes de la pared externa de la esférula y una metaloproteinasa se han relacionado con la virulencia en animales y con la supervivencia de las endosporas en desarrollo.

Las proteasas y la pared externa de la esférula pueden vincularse con la virulencia

INMUNIDAD

En la mayoría de los individuos infectados se desarrolla una inmunidad de por vida para la coccidioidomicosis. Esta inmunidad se relaciona con una respuesta fuerte mediada por leucocitos polimorfonucleares y linfocitos T_H1 contra los antígenos de *Coccidioides*. En la mayor parte de los casos, una respuesta inflamatoria mixta se relaciona con resolución más temprana de la infección y desarrollo de resultados positivos en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía. La progresión de la enfermedad se asocia con inmunidad celular débil o ausente y pérdida de la hipersensibilidad de tipo tardío contra antígenos de *Coccidioides*. En la mayoría de las personas infectadas, la infección se controla después de una enfermedad leve o asintomática. La enfermedad progresa cuando no se desarrollan la inmunidad celular y la activación de macrófagos. Tal déficit inmunitario puede ser consecuencia de alguna enfermedad (SIDA) o tratamiento de inmunodepresión, como ocurre en personas que no tienen compromiso inmunitario conocido.

La inmunidad celular es de importancia fundamental
En pacientes con SIDA o con defectos en la inmunidad celular se desarrolla enfermedad progresiva

El evento central parece ser una reacción a las artroconidias o a las endosporas liberadas de esférulas rotas. Los leucocitos polimorfonucleares pueden fagocitar y destruir las artroconidias, incluso antes de que se desencadene una respuesta inmunitaria adaptativa. La respuesta contra las endosporas requiere la participación adicional de macrófagos, que no adquieren su eficacia máxima hasta que son activados por citocinas producidas por subgrupos de linfocitos T_H1. Antes de esto, las endosporas de *C. immitis* pueden ser capaces de alterar la fusión de fagosoma-lisosoma en los fagocitos.

Las endosporas pueden ser destruidas por macrófagos activados por citocinas

No se sabe que los mecanismos humorales participen en la respuesta inmunitaria. De hecho, *C. immitis* es resistente a la destrucción mediada por complemento, y las concentraciones de anticuerpos fijadores de complemento tienen una relación inversamente proporcional con la resolución de la enfermedad. Las personas con indicios mínimos objetivos de afección hística (p. ej.,

lesiones, radiografías) tienen respuestas fuertes de linfocitos T a los antígenos de *C. immitis* y pocos anticuerpos detectables. Aquellos con enfermedad diseminada y ausencia de inmunidad celular tienen altos títulos de anticuerpos. Así, las concentraciones de anticuerpos parecen indicar el grado de estimulación antigénica más que tener una contribución conocida con la resolución de la infección.

La producción de anticuerpos es inversamente proporcional a la progresión de la enfermedad

Coccidioidomicosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Más de 50% de los individuos infectados con *C. immitis* no presentan síntomas, o bien, la enfermedad es tan leve que no puede recordarse, aun cuando existe evidencia de la infección (pruebas cutáneas, estudios serológicos). Otros desarrollan malestar, tos, dolor torácico, fiebre y artralgias 1 a 3 semanas después de la infección. La enfermedad se denomina **fiebre del valle** por los residentes del valle de San Joaquín y tiene una duración de 2 a 6 semanas con pocas manifestaciones objetivas. Las radiografías torácicas por lo común sólo muestran adenopatía hiliar. A la mitad de la evolución puede desarrollarse eritema nudoso, en particular en mujeres. En la mayor parte de los casos, la resolución es espontánea pero sólo después de una molestia considerable y pérdida de productividad. En más de 90% de los casos, no hay residuos pulmonares. Un pequeño número de casos progresa a la forma pulmonar crónica, que se caracteriza por formación de cavidades y evolución lenta con recaídas que se puede prolongar por varios años. Menos de 1% de todas las infecciones primarias y 5% de los casos sintomáticos se diseminan a focos extrapulmonares.

La fiebre del valle por lo común cede en forma espontánea

El eritema nudoso es común en mujeres

Ocurre enfermedad crónica y diseminada en menos de 1% de los casos

La enfermedad diseminada es más común en varones, en individuos de razas con piel oscura, en particular en filipinos y en personas con SIDA e inmunodepresión. Casi siempre aparece evidencia de infección extrapulmonar en el primer año de la infección. Los sitios más comunes incluyen huesos, articulaciones, piel y meninges. La meningitis por *Coccidioides* se desarrolla con lentitud con un cuadro gradualmente progresivo con cefalea, fiebre, rigidez de cuello y otros signos de irritación meníngea. Los datos en el LCR son similares a los observados en la tuberculosis y en otras causas de meningitis micótica, como la que ocurre con *C. neoformans*. En el recuento celular hay predominio de células mononucleares, pero a menudo están presentes un número sustancial de neutrófilos. Sin tratamiento, la enfermedad es lentamente progresiva y letal.

El grupo étnico y el estado inmunitario son factores de riesgo para la diseminación

La meningitis es un signo crónico

DIAGNÓSTICO

Con la persistencia suficiente, los exámenes directos suelen dar resultados. Las esférulas de pared gruesa son tan grandes y características (figura 46-7A) que son difíciles de pasar por alto en preparaciones húmedas (KOH, fluoruro de calcio) o en tejido de biopsia. Las lesiones cutáneas y viscerales tienen más probabilidad de demostrar esférulas; es menos probable en LCR. Las esférulas se liberan en el esputo expectorado y a menudo son muy pequeñas (10 a 15 mm) e inmaduras y no cuentan con endosporas bien desarrolladas. Las esférulas se tiñen bien en cortes histológicos sin hematoxilina y eosina o tinciones especiales para hongos. ::: fluoruro de calcio, pág. 532

El examen directo que reporta esférulas establece el diagnóstico

El cultivo de *C. immitis* de muestras de esputo, lesiones viscerales o lesiones cutáneas no es difícil, pero debe llevarlo a cabo personal con experiencia y con protección apropiada. Los cultivos de LCR son positivos en menos de 50% de los casos de meningitis. Debe informarse a los laboratorios de la posibilidad de coccidioidomicosis para asegurar el diagnóstico y evitar la infección inadvertida por el personal de laboratorio. Esto último es particularmente significativo fuera de regiones endémicas, donde no se toman las precauciones habituales. La identificación requiere la observación de una artroconidia típica con confirmación con el empleo de una sonda de DNA. Se encuentran en desarrollo procedimientos de detección directa con amplificación de ácidos nucleicos. ::: sondas de DNA, pág. 66

Los cultivos de LCR pueden ser difíciles de obtener

Existe un riesgo sustancial de infección del personal de laboratorio con artroconidias

Las pruebas serológicas son particularmente útiles en el diagnóstico y tratamiento de coccidioidomicosis (**figura 46-10**). Casi 50 a 75% de los pacientes con infección primaria desarrollan anticuerpos séricos IgM en las tres primeras semanas de la enfermedad. Los anticuerpos IgG (medidos por fijación de complemento) aparecen en la tercera semana o más tarde y su concentración y duración dependen de la extensión de la enfermedad. La IgG desaparece con la resolución y persiste con la infección continua. En entornos clínicos apropiados, la detección de anticuerpos específicos puede confirmar el diagnóstico de coccidioidomicosis, pero su ausencia no lo excluye. En el tratamiento de la enfermedad diseminada, los títulos elevados de IgG son una medición de la extensión de la enfermedad, y cualquier modificación tiene implicaciones pronósticas. Por

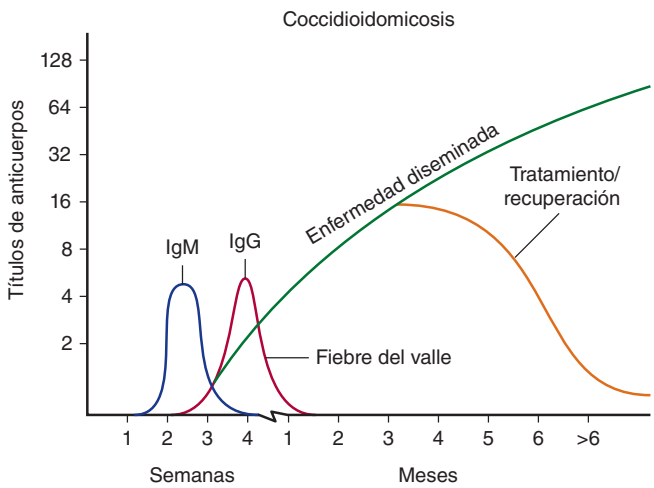


FIGURA 46-10. Pruebas serológicas en coccidioidomicosis.

ejemplo, un título elevado (mayor de 1:32) y con aumento progresivo indica un mal pronóstico. La presencia de IgG en LCR también es importante en el diagnóstico de meningitis por *Coccidioides*, porque con frecuencia los cultivos son negativos. Las pruebas cutáneas de coccidioidina también fueron herramientas útiles, pero ya no están disponibles en el comercio.

Las pruebas cutáneas para coccidioidina son positivas de por vida
La precipitación de IgM indica infección aguda
La IgG detectada por fijación de complemento valora la gravedad de la enfermedad

TRATAMIENTO

La coccidioidomicosis primaria cede en forma espontánea y no está indicado el tratamiento antimicótico, excepto con el fin de reducir el riesgo de diseminación en pacientes con factores de riesgo, como inmunodepresión y embarazo. La enfermedad pulmonar progresiva y la infección diseminada requieren fármacos antimicóticos, por lo común con combinación de anfotericina B y un compuesto azólico. Al igual que otras micosis sistémicas, un ciclo de anfotericina B por lo común se continúa con itraconazol. En ocasiones se prefiere el fluconazol en casos de meningitis por su penetración al LCR y por la experiencia clínica. En meningitis resistente al tratamiento, puede aplicarse anfotericina B directamente en el LCR.

La enfermedad primaria se trata sólo cuando existen factores de riesgo
Se emplean anfotericina B y compuestos azólicos en la enfermedad progresiva

PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS

Paracoccidioides brasiliensis es la causa de la paracoccidioidomicosis (blastomicosis de Sudamérica), enfermedad limitada a las regiones tropicales y subtropicales de Centroamérica y Sudamérica. El microorganismo es un hongo dimórfico cuya característica más notable es la producción de múltiples blastoconidias provenientes de la misma célula. Pueden observarse células características de 5 a 40 µm cubiertas por blastoconidias en gemación en tejidos o en la fase de crecimiento de levadura a 37 °C. La enfermedad se manifiesta principalmente como úlceras crónicas cutáneas o mucocutáneas. Las úlceras se diseminan con lentitud y desarrollan una base granulomatosa con aspecto de mora. También puede haber afección de los ganglios linfáticos regionales, de los órganos reticuloendoteliales y de los pulmones.

En las lesiones ulcerosas se observan levaduras con múltiples blastoconidias

Poco se sabe con respecto a la patogenia de la paracoccidioidomicosis, aunque la vía de infección parece ser la inhalación. La progresión en animales de experimentación se asocia con disminución de la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T. La paracoccidioidomicosis tiene una notable predilección por varones, pese a la evidencia de pruebas cutáneas en el sentido de que ocurren casos subclínicos con la misma frecuencia en ambos géneros. Esto puede estar relacionado con observaciones experimentales de que los estrógenos (a diferencia de los andrógenos) inhiben la conversión de las conidias en fase de moho a fase de levadura. El tratamiento consiste en la administración de sulfonamidas, anfotericina B y, en fechas más recientes, compuestos azólicos.

La enfermedad tiene una fuerte predilección por el sexo masculino

ESTUDIO DE CASO

UN GRANJERO OLVIDADIZO

Un varón de 64 años de edad originario de Montana fue hospitalizado por demencia. Con anterioridad tenía un excelente estado de salud y trabajaba tiempo completo hasta ocho meses antes de su hospitalización, cuando se tornó descuidado, negligente, olvidadizo y en ocasiones confuso. Los síntomas remitieron en cierta medida y fue capaz de realizar su trabajo en la granja. Su familia consideró que se encontraba normal con excepción de alteración leve de la memoria reciente. Un mes antes de la hospitalización los síntomas recurrieron y el paciente refirió cefalea. Más tarde ésta se volvió progresiva y por último fue llevado al hospital.

La exploración física reveló un varón con buen estado general, sin aspecto de enfermo. Su presión arterial, pulso y frecuencia respiratoria eran normales y su temperatura era de 37.3 °C. El resto de la exploración física fue normal con excepción de ligera rigidez de nuca, desorientación en tiempo y lugar y confusión notable.

La punción lumbar reveló un líquido claro con presión inicial de 250 mm H_2O; 100 leucocitos, todos los cuales eran mononucleares; proteínas de 85 mg/100 ml y glucosa de 45 mg/100 ml (glucemia de 90 mg/100 ml). Las preparaciones de tinción de Gram y tinta china de LCR fueron negativas.

PREGUNTAS

■ Si éste es un caso de meningitis micótica, ¿cuál es el agente causal más probable?

A. *Candida albicans*
B. *Cryptococcus neoformans*
C. *Histoplasma capsulatum*
D. *Coccidioides immitis*
E. Cualquiera de los anteriores

■ Si los cultivos de sangre y de LCR en busca de bacterias, micobacterias y hongos son negativos, ¿qué prueba haría el diagnóstico?

A. Detección de antígeno GMX
B. Detección de anticuerpos contra GMX
C. Prueba de tubos germinativos
D. Tinción de plata
E. IgG contra *C. immitis*

■ ¿Cuál es la vía de infección más probable en este caso?

A. Inoculación
B. Ingestión
C. Insecto vector
D. Inhalación
E. Mordeduras de animales

RESPUESTAS

1(B), **2**(A), **3**(D)

PARTE V

Parásitos patógenos

C. George Ray
James J. Plorde

Naturaleza de los parásitos **CAPÍTULO 47**

Principios generales de patogenia, inmunología y diagnóstico de infecciones parasitarias **CAPÍTULO 48**

Antiparasitarios y resistencia **CAPÍTULO 49**

Esporozoos **CAPÍTULO 50**

Rizópodos **CAPÍTULO 51**

Flagelados **CAPÍTULO 52**

Nematodos intestinales **CAPÍTULO 53**

Nematodos hísticos **CAPÍTULO 54**

Cestodos **CAPÍTULO 55**

Trematodos **CAPÍTULO 56**

CAPÍTULO 47

Naturaleza de los parásitos

La disciplina de la parasitología médica abarca un espectro amplio y diverso de agentes que, pese a que a menudo son bastante diferentes, comparten algunos rasgos importantes. Entre ellos se incluyen tasas de prevalencia extremadamente altas para muchos, con morbilidad y mortalidad significativas. El objetivo de este capítulo y de los capítulos 48 y 49 es establecer las bases con definiciones y principios básicos con la idea de ayudar al estudiante a comprender mejor las enfermedades específicas que se describen en los capítulos siguientes.

DEFINICIÓN

En el contexto de esta sección del libro, el término **parásito** se refiere a organismos que pertenecen a uno o dos grupos taxonómicos principales: protozoarios y helmintos. Los protozoarios son células eucariotas, microscópicas, que en la revisión simple parecieran levaduras por su tamaño y simplicidad. En cambio, los helmintos son gusanos macroscópicos, multicelulares que poseen tejidos diferenciados y sistemas orgánicos complejos; varían en longitud desde 1 m hasta menos de 1 mm. La mayor parte de los protozoarios y helmintos son de vida libre y desempeñan una función significativa en la ecología del planeta; rara vez representan un inconveniente para el humano. Las especies menos comunes, causantes de enfermedades, suelen ser parásitos obligados que dependen de hospedadores vertebrados, artrópodos o de ambos para su supervivencia. Cuando el nivel de adaptación al hospedador es elevado, su presencia por lo común produce poca o ninguna enfermedad. Una adaptación menos completa ocasiona trastornos más graves del hospedador y en ocasiones la muerte, tanto del hospedador como del parásito.

Los protozoarios son células eucariotas y los helmintos son organismos multicelulares macroscópicos

La mayor parte son formas de vida libre

Las especies productoras de enfermedad por lo común son parásitos obligados

IMPORTANCIA DE LAS INFECCIONES PARASITARIAS EN HUMANOS

La frecuencia relativamente baja de infecciones parasitarias en sociedades industrializadas, de climas templados, con estrictas medidas sanitarias, ha ocasionado la percepción errónea de que el conocimiento de la parasitología tiene poca relevancia para los médicos practicantes de dichas áreas. La presencia continua de enfermedades parasitarias entre poblaciones empobrecidas, con inmunodepresión, personas sexualmente activas y desamparados significa que la mayor parte de los médicos en todo el mundo encontrarán de manera regular estos patógenos. Las enfermedades parasitarias permanecen entre las principales causas de miseria y muerte para la gente en el mundo actual y, por tanto, son obstáculos importantes para el desarrollo de las naciones menos favorecidas desde el punto de vista económico (**cuadro 47-1**). Además, varios fenómenos médicos, socioeconómicos y políticos recientes se han combinado para producir una recurrencia notable de varias enfermedades parasitarias con consecuencias importantes para EUA y para los países en vías de desarrollo.

Causa importante de enfermedad y muerte en todo el mundo

A la fecha, 2 500 millones de personas viven en áreas en las cuales el paludismo es endémico; de éstos, casi 500 millones de personas sufren alguna infección en algún momento de su vida; entre 1 y 3 millones de personas, mayormente niños, fallecen por paludismo cada año. *Plasmodium falciparum* es el parásito palúdico más letal y ha desarrollado resistencia a varios fármacos antipalúdicos; hoy en día se encuentran cepas resistentes en todo el sureste asiático, partes del subcontinente de la India, sudeste de China y grandes áreas tropicales de América y África. La resistencia creciente del mosquito vector del paludismo a insecticidas menos tóxicos y menos costosos ha dado origen a un recorte en muchos programas para control del paludismo. En países como India, Paquistán y Sri Lanka, donde los esfuerzos de erradicación habían interrumpido con anterioridad la transmisión del parásito, la incidencia de la enfermedad se ha incrementado 100 veces en años recientes. En el África tropical, la intensidad de la transmisión desafía las medidas de control actual. De interés directo para los médicos estadounidenses es la extensión de este fenómeno a EUA. A la fecha, cada año se reportan casi 1 000 casos de paludismo importado.

Resistencia de los parásitos que causan el paludismo a los quimioterapéuticos

Resistencia de los insectos vectores a los insecticidas

Incrementos recientes en casos importados de paludismo

Entamoeba spp es un protozoario intestinal que infecta a 10% de la población mundial, lo que incluye 2 a 3% de la población estadounidense. La mayor parte de los individuos están infectados con *E. dispar*, no invasor. *E. histolytica,* invasora, produce amibiasis, enfermedad que se caracteriza por la aparición de úlceras intestinales y absceso hepático. Se observa más a menudo en regiones del mundo con malas medidas sanitarias, pero también ocurre en EUA, en particular en instituciones para la atención de retraso mental y entre trabajadores inmigrantes y algunos varones homosexuales.

Las infecciones amibianas afectan a 10% de la población mundial

En áreas rurales pobres de América Latina, *Trypanosoma cruzi* infecta a casi 16 millones de individuos cada año, dejando muchas lesiones cardiacas y gastrointestinales características propias de la enfermedad de Chagas. En África, desde el Sahara hasta el Kalahari

CUADRO 47-1 Prevalencia de infecciones parasitarias

ENFERMEDAD	ESTIMACIÓN DE LA POBLACIÓN AFECTADA
Amibiasis	10% de la población mundial
Muertes anuales	40 000 a 110 000
Giardiasis	200 millones
Paludismo	500 millones
Población en riesgo	3 mil millones
Muertes anuales	2 a 3 millones
Leishmaniasis	12 millones
Tripanosomiasis africana	
Población en riesgo	50 millones
Nuevos casos por año	100 000
Muertes anuales	5 000
Tripanosomiasis americana	24 millones
Población en riesgo	65 millones
Nuevos casos por año	60 000
Esquistosomiasis	207 millones
Población en riesgo	600 millones
Muertes anuales	0.5 a 1.0 millones
Clonorquiasis y opistorquiasis	13.5 millones
Paragonimiasis	2.1 millones
Fasciolopsiasis	10 millones
Filiariasis	128 millones
Oncocercosis	18 millones
Dracunculiasis	< 100 000
Ascariasis	1 300 millones
Uncinariasis	1 300 millones
Trichuriasis	900 millones
Estrongiloidosis	35 millones
Enterobius vermicularis	400 millones
Cestodiasis	65 millones

en el sur, un microorganismo relacionado, *Trypanosoma brucei,* causa una de las infecciones más letales en humanos, la enfermedad del sueño. Las cepas animales de este mismo microorganismo limitan el suministro de alimentos al hacer inviable desde el punto de vista económico la cría de ganado.

La tripanosomiasis produce enfermedad y limita el suministro de alimentos

La leishmaniasis es una enfermedad producida por otro protozoario intracelular que se encuentra en regiones de Europa, Asia, África y América Latina. Las manifestaciones clínicas varían desde úlceras cutáneas que ceden en forma espontánea, lo que se conoce como úlcera de oriente, hasta infección mucocutánea mutilante (espundia) o una infección altamente letal del sistema reticuloendotelial (kala-azar).

La leishmaniasis puede causar enfermedad diseminada o cutánea

En 1947, un artículo titulado *This Wormy World (Este mundo lleno de gusanos)* estimó que entre los trópicos de Cáncer y de Capricornio había muchas más parasitosis intestinales que personas. La prevalencia se juzgó mucho más baja en climas templados. La más grave de las helmintiasis, la esquistosomiasis, afecta a casi 200 millones de individuos en África, Asia y el Continente Americano. Las personas con grandes cantidades de parásitos desarrollan enfermedad vesical, intestinal y hepática, que finalmente producen la muerte. Por desgracia, la enfermedad se disemina a menudo como consecuencia de esquemas de desarrollo rural. Los proyectos de irrigación en Egipto, Sudán, Ghana y Nigeria provocaron un incremento significativo de la incidencia de la enfermedad en estas regiones, lo que a menudo mitigó las ganancias económicas del desarrollo del programa mismo.

Las infestaciones parasitarias por gusanos son prevalentes y pueden diseminarse por proyectos de irrigación

Dos filarias estrechamente relacionadas, *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*, que son endémicas en Asia y África, interfieren con el flujo de linfa y pueden producir hinchazón grave de brazos, pier-

nas y genitales. Otra filaria produce oncocercosis (ceguera de río) en millones de africanos y americanos, ocasionando la ceguera de miles de personas.
La filariasis produce aumento de volumen grave de las extremidades

La toxoplasmosis, giardiasis, tricomoniasis y oxiuriasis son cuatro parasitosis cosmopolitas bien conocidas por médicos del Continente Americano. La toxoplasmosis es una infección por protozoarios de gatos, que infecta tal vez a una tercera parte de la población mundial de humanos. Aunque suele ser asintomática, la infección adquirida *in utero* puede ocasionar aborto, muerte perinatal, premadurez o defectos neurológicos graves en el recién nacido. La infección asintomática adquirida ya sea antes o después del parto puede producir alteración visual tardía. El tratamiento inmunodepresor puede reactivar infecciones latentes, dando origen a encefalitis graves.
Hay varias enfermedades parasitarias comunes en EUA

BIOLOGÍA, MORFOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Protozoarios

Morfología

Los protozoarios varían en tamaño desde 2 a > 100 µm. Su protoplasma consiste en un núcleo rodeado por una membrana verdadera y citoplasma. El primero contiene cromatina agrupada o dispersa y un nucléolo central o **cariosoma**. La forma, tamaño y distribución de estas estructuras permiten diferenciar entre las especies protozoario.

El citoplasma con frecuencia se divide en un endoplasma interno y un ectoplasma delgado externo. El **endoplasma** granular participa en la nutrición y a menudo contiene reservas alimenticias, vacuolas contráctiles y partículas de material no digerido. El **ectoplasma** contiene organelos especializados de locomoción. En algunas especies, estos organelos aparecen como extrusiones dinámicas romas, conocidas como seudópodos. En otros, cilios o flagelos altamente estructurados se originan de gránulos basales intracitoplásmicos. Los flagelos son más largos y menos numerosos que los cilios y poseen una estructura y modo de acción diferentes de los que se observan en microorganismos procariotas.
El endoplasma contiene nutrientes
El ectoplasma posee organelos de locomoción

Clasificación

Los modos de reproducción y el tipo de organelos locomotores se utilizan para dividir los protozoarios en cuatro clases principales (**cuadro 47-2**). Aunque la mayor parte de los **rizópodos** (amibas) son de vida libre, varios se encuentran como comensales del tubo digestivo en humanos. Uno de estos microorganismos, *E. histolytica*, puede invadir los tejidos y producir enfermedad. En ocasiones las amibas de vida libre pueden obtener el acceso al cuerpo e iniciar un padecimiento. La mayor parte de los microorganismos **ciliados** son de vida libre y rara vez parasitan humanos. Los **flagelados** de los géneros *Trypanosoma* y *Leishmania* son capaces de invadir la sangre y tejidos de las personas, produciendo enfermedad crónica grave. Otros, como *Trichomonas vaginalis* y *Giardia lamblia,* habitan en el aparato urogenital y tubo digestivo e inician enfermedades que se caracterizan por morbilidad leve a moderada, pero sin mortalidad. Por el contrario, los **esporozoos** producen dos de las enfermedades potencialmente más letales en humanos: paludismo y toxoplasmosis.
La mayor parte de las amibas son de vida libre o permanecen como comensales

CUADRO 47-2 Clases de protozoarios

CLASES	ORGANELOS DE LOCOMOCIÓN	MÉTODOS DE REPRODUCCIÓN
Rizópodos (amibas)	Seudópodos	Fisión binaria
Ciliados	Cilios	Fisión binaria
Flagelados	Flagelos	Fisión binaria
Esporozoos	Ninguno	Esquizogonia/esporogonia

Fisiología

La mayor parte de los protozoarios parásitos son anaerobios facultativos. Son heterótrofos y deben asimilar nutrientes orgánicos. Esta asimilación se lleva a cabo al englobar material soluble o particulado en vacuolas digestivas, proceso conocido como **pinocitosis** y **fagocitosis**, respectivamente. En algunas especies, los alimentos se ingieren en un sitio definido, el peristoma o citostoma. Los alimentos pueden retenerse en reservorios intracelulares especiales, o vacuolas. Las partículas no digeridas y los productos de desecho son expulsados al nivel de la superficie celular por mecanismos inversos a los empleados para la fagocitosis.
Los protozoarios son anaerobios facultativos
Los nutrientes son englobados por fagocitosis o pinocitosis

La supervivencia se asegura por técnicas protectoras y reproductivas altamente desarrolladas. En muchos protozoarios, cuando se ven expuestos a un entorno desfavorable, disminuye la actividad metabólica y secretan una pared del quiste capaz de proteger al microorganismo de las condiciones físicas y químicas que de otra forma podrían ser letales. De esta manera, el parásito está mejor equipado para sobrevivir al paso de un hospedador a otro en un ambiente externo. Los mecanismos de evasión inmunitaria, descritos más adelante, contribuyen a la supervivencia en el hospedador. La reproducción se lleva a cabo principalmente por fisión binaria simple. En una clase de protozoarios, los esporozoos, un ciclo de fisión múltiple (esquizogonia) se alterna con periodos de reproducción sexual (esporogonia).
La reproducción por lo común es por fisión binaria
Muchos protozoarios forman quistes resistentes como forma de supervivencia

Helmintos

Morfología y clasificación

Los gusanos son animales elongados, con simetría bilateral, que varían en longitud desde unos cuantos milímetros hasta 1 m o más. Su pared corporal está cubierta por una **cutícula** acelular resistente, que puede ser lisa o poseer crestas, espinas y tubérculos. En el extremo anterior, a menudo hay ventosas, ganchos, dientes o placas utilizados para la fijación. Todos los helmintos tienen órganos diferenciados. La totalidad del grupo se caracteriza por la presencia de un sistema nervioso y uno excretor primitivos y un sistema reproductor muy desarrollado. Algunos tienen tubos alimentarios y ninguno posee un sistema circulatorio. Los helmintos parásitos comunes en seres humanos pueden clasificarse en una de tres clases con base en la configuración del cuerpo y del tubo de alimentación, la natura-

CUADRO 47-3 Clasificación de los parásitos helmintos de humanos

CARACTERÍSTICAS	NEMATODOS	CESTODOS	TREMATODOS
Morfología	Forma ahusada	Cabeza con cuerpo segmentado (proglótides)	Forma de hoja con ventosas oral y ventral
Sexo	Sexos separados	Hermafroditas	Hermafroditas[a]
Tubo alimentario	Tubular	Ninguno	Ciego
Hospedador intermedio	Variable[b]	Uno[c]	Dos[d]

[a] El grupo de esquistosoma tiene sexos separados.
[b] Los nematodos hísticos tienen hospedadores intermedios; los nematodos intestinales no.
[c] El grupo *Diphyllobothrium* tiene dos hospedadores.
[d] El grupo *Schistosoma* tiene un hospedador.

leza del sistema reproductor y la necesidad de más de una sola especie hospedadora para completar su ciclo vital (**cuadro 47-3**).

Los **nematodos** o gusanos redondos tienen un cuerpo cilíndrico, fusiforme y un aparato digestivo tubular que se extiende desde la boca en el extremo anterior hasta el ano en el extremo posterior. Los sexos están separados; por lo común el gusano macho es más pequeño que el gusano hembra. Estos gusanos pueden dividirse en aquellos que habitan en el tubo digestivo y aquellos que parasitan sangre y tejidos humanos. A diferencia de estos últimos, los que habitan en el tubo digestivo por lo general no requieren de un hospedador intermedio.

Los **cestodos** o gusanos planos tienen cuerpos acintados, planos. El extremo anterior o **escólex** cuenta con ventosas y con frecuencia con **ganchos**, que utiliza para la fijación. Inmediatamente por detrás de la cabeza se encuentra el cuello, que produce una cadena de segmentos reproductores o **proglótides**. Cada segmento contiene gónadas masculinas y femeninas. Los gusanos carecen de tubo digestivo y tal vez absorban los nutrientes a través de su cutícula. En ocasiones se requieren 1 o 2 hospedadores intermedios para completar el ciclo vital.

Órganos diferenciados: carecen de aparato circulatorio
Los proglótides contienen gónadas masculinas y femeninas

Los **trematodos** son organismos en forma de hoja que se fijan al tubo digestivo. Los desechos particulados son regurgitados a través de la boca. Dos ventosas actúan como órganos de fijación y locomoción, una alrededor de la boca y la segunda ubicada en posición más distal sobre la cara ventral del cuerpo. La mayor parte son hermafroditas y se requieren dos hospedadores intermedios. Los esquistosomas habitan en la sangre, son unisexuados y necesitan un intermediario.

La mayor parte requiere dos hospedadores intermedios

Fisiología

Los parásitos helmintos se nutren por ingestión o absorción de líquidos corporales, tejido lisado o contenido intestinal de sus hospedadores. Metabolizan los carbohidratos con rapidez y la concentración de glucógeno en el gusano es alta. La respiración es principalmente anaerobia, aunque las larvas con frecuencia requieren oxígeno. Una gran parte de los requerimientos de energía se dedica a las necesidades reproductivas. La producción diaria de descendencia puede ser de hasta 200 000 para algunos gusanos. Por lo común los helmintos son **ovíparos** (producen huevos), pero unas cuantas especies son **vivíparas** (dan origen a una forma de vida joven). La cubierta de los huevos de muchos parásitos con un hospedador acuático intermedio posee una abertura "en forma de párpado" conocida como **opérculo**, a través del cual escapa el embrión una vez que alcanza el agua. Ya sea que eclosionen o que sean formas de vida libre, las larvas resultantes son diferentes del gusano maduro desde el punto de vista morfológico y sufren una serie de cambios o mudas antes de alcanzar la vida adulta.

La respiración de los gusanos adultos es anaerobia
Altas tasas de fertilidad, con producción de miles de huevecillos

La protección de las enzimas digestivas del hospedador y líquidos corporales se logra a través de una cutícula resistente y de la secreción de enzimas. Algunos gusanos, como los esquistosomas, se protegen del ataque inmunitario mediante la incorporación de antígenos del hospedador en su cutícula. La esperanza de vida de un helminto adulto a menudo se mide en semanas o meses, pero algunos, como uncinarias, filarias y duelas, pueden sobrevivir en el hospedador por décadas.

Protección mecánica del ataque inmunitario y del medio ambiente

CICLO VITAL, TRANSMISIÓN Y DISTRIBUCIÓN

■ Parásitos de un solo hospedador

Como se hace evidente por la revisión previa, muchos parásitos requieren de un solo hospedador para completar su ciclo vital. El método por el cual el parásito se transmite de un individuo a otro en la misma especie depende en gran parte de su viabilidad en el ambiente externo y, en el caso de los helmintos, de las condiciones necesarias para la maduración de la descendencia. A su vez, el mecanismo de transmisión determina la distribución social, económica y geográfica del parásito. En el **cuadro 47-4** se describen unos cuantos ejemplos.

El protozoario *T. vaginalis* no produce formas quísticas. Aunque su forma activa (trofozoíto) es relativamente resistente, puede sobrevivir sólo unas cuantas horas fuera de su hábitat normal, el aparato genital humano. Así, con fines prácticos, la transmisión requiere del contacto genital directo que ocurre durante el coito. Como consecuencia, la tricomoniasis es una infección cosmopolita, que ocurre cuando un hospedador humano tiene actividad sexual con múltiples parejas.

La transmisión ocurre por contacto sexual directo

E. histolytica es otro protozoario que habita el tubo digestivo del humano y produce **quistes** resistentes que son eliminados con las heces. La transmisión ocurre cuando otro individuo ingiere los quistes. Al igual que *T. vaginalis*, el microorganismo puede transmitirse por contacto directo, como en el caso de la actividad sexual bucal-

CUADRO 47-4 Transmisión y distribución de cuatro parásitos representativos

ORGANISMO	FORMA INFECCIOSA	MECANISMO DE DISEMINACIÓN	DISTRIBUCIÓN
Trichomonas vaginalis	Trofozoíto	Directa (venérea)	Mundial
Entamoeba histolytica	Quiste/trofozoíto	Directa (venérea)	Mundial
	Quiste	Indirecta (fecal-oral)	Regiones con malas medidas sanitarias
Ascaris lumbricoides	Huevecillo	Indirecta (fecal-oral)	Regiones con malas medidas sanitarias
Plasmodium falciparum	Esporozoíto	Mosquito *Anopheles*	Regiones tropicales y subtropicales

anal. De hecho, este mecanismo de transmisión explica la alta incidencia de infecciones amibianas en varones homosexuales que tienen este tipo de práctica. Sin embargo, a diferencia de *T. vaginalis*, los quistes pueden sobrevivir por periodos prolongados en el ambiente externo, donde en algún momento pueden contaminar alimentos o bebidas. Así, en ambientes como instituciones mentales, donde existe un bajo nivel de higiene personal, o bien en poblaciones en las cuales no se dispone de mecanismos sanitarios para la eliminación de desechos humanos, es habitual la amibiasis humana.

La transmisión fecal-oral es común para parásitos intestinales menos frágiles

Ascaris lumbricoides es un helminto intestinal que ilustra otro patrón de transmisión. En esta infección, se transmiten a través de heces humanas huevecillos muy resistentes. A diferencia de la situación con *E. histolytica*, descrita antes, los huevecillos no son infecciosos de inmediato, sino que se deben incubar en tierra bajo ciertas condiciones de temperatura y humedad antes de que se desarrolle por completo el embrión y se tornen infecciosos. Como consecuencia, este parásito no puede transmitirse directamente de un hospedador a otro. La diseminación del organismo ocurre sólo cuando la defecación indiscriminada de humanos ocasiona el depósito de huevecillos en la tierra con exposición subsiguiente a las condiciones climáticas necesarias para que se desarrolle el embrión en el huevecillo. Por esta razón, las infestaciones por *Ascaris* son más prevalentes en regiones tropicales y subtropicales con malas condiciones sanitarias.

Algunos organismos requieren un periodo de desarrollo en el suelo para tornarse infecciosos

Parásitos con múltiples hospedadores

Unos cuantos protozoarios y muchos helmintos requieren dos o más hospedadores de diferente especie en su ciclo vital. Para evitar confusiones, se acostumbra referirse a las especies en las cuales el parásito se reproduce por métodos sexuales como **hospedador definitivo** y aquel en el que ocurre reproducción asexual o desarrollo larvario como **hospedador intermedio**. Cuando hay más de un hospedador intermedio, se les conoce simplemente como primero y segundo hospedadores intermedios. En algunos casos, como el de *Taenia saginata*, la tenia de la res, ambos hospedadores son vertebrados; las personas actúan como hospedador definitivo y el ganado es el hospedador intermedio. Entre los parásitos que habitan la sangre y tejidos humanos, es más común que el hospedador intermedio y vector sea un artrópodo hematófago. Un ejemplo es el paludismo, en el cual el plasmodio causal es transmitido de una persona a otra por la picadura del mosquito hembra infectado del género *Anopheles*. En este caso, la reproducción sexual ocurre en el mosquito, lo que lo hace el hospedador definitivo y relega al humano al papel de mero intermediario.

En el ciclo vital pueden participar varios hospedadores

Un hospedador definitivo y uno o más hospedadores intermedios

La distribución de los parásitos que requiere de un hospedador no humano se limita al nicho ecológico ocupado por el segundo hospedador. Así, las áreas en las cuales el paludismo es endémico están restringidas a la distribución del mosquito *Anopheles*. El área de distribución de la enfermedad por lo general es más pequeña que aquellas en las que hay un hospedador no humano, porque las condiciones que favorecen la transmisión del parásito pueden diferir. Por ejemplo, la abundancia del mosquito *Anopheles* y la velocidad con la que el parásito del paludismo completa su desarrollo en dicho mosquito tienen relación directa con la temperatura y humedad ambientales. En el caso del mosquito *Anopheles* de las zonas templadas, el número de mosquitos infectados puede ser insuficiente para sostener la transmisión del parásito. En regiones tropicales, es más probable que la transmisión sea constante e intensa. En un ejemplo más obvio, las infecciones con *T. saginata* se encuentran sólo en regiones donde se cría ganado para consumo humano y en áreas donde hay defecación humana indiscriminada y se acostumbra la ingestión de carne de res cruda o con cocción insuficiente.

La distribución de hospedadores no humanos influye en la aparición de la enfermedad

CAPÍTULO 48

Principios generales de patogenia, inmunología y diagnóstico de infecciones parasitarias

En infecciones por helmintos, los humanos pueden actuar como el hospedador definitivo para los gusanos adultos con madurez sexual (p. ej., *Taenia saginata*) o como hospedador intermedio para las etapas larvarias (p. ej., *Echinococcus granulosus*). En ocasiones actúan tanto como hospedador definitivo como intermedio para el mismo gusano (p. ej., *Trichinella spiralis*, *Taenia solium*). A diferencia de los parásitos protozoarios, la mayor parte de helmintos adultos son incapaces de incrementar su número en un hospedador definitivo. Como consecuencia, la gravedad de la enfermedad clínica se relaciona con el número total de gusanos adquiridos por un hospedador con el paso del tiempo. La mayor parte de los inóculos pequeños de gusanos cursan asintomáticos y no requieren tratamiento. Muchos gusanos tienen larga vida y las infecciones repetidas pueden ocasionar cargas muy elevadas de gusanos, con incapacidad subsiguiente.

La mayor parte de los helmintos adultos no se multiplican en el hospedador

La gravedad de la enfermedad está relacionada con el inóculo de gusanos

La patogenia de las enfermedades por helmintos y protozoarios es muy variable. La tenia del pescado, *Diphyllobothrium latum,* compite con el hospedador por nutrientes. El protozoario *Giardia lamblia* y el helminto *Strongyloides stercolaris* interfieren con la absorción de alimentos a través de la mucosa intestinal. Las afecciones por uncinaria pueden causar pérdida de hierro, un mineral esencial.

Otros helmintos, como *Clonorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium,* comprometen la función de órganos importantes mediante obstrucción, infección bacteriana secundaria e inducción de cambios de carcinomatosis. En ocasiones, como en el caso de la equinococosis, la enfermedad se produce por compresión y desplazamiento de tejidos normales por el crecimiento lento de un quiste parasitario.

En el paludismo, el mecanismo patógeno principal parece ser la invasión y alteración con subsiguiente destrucción de eritrocitos humanos. De la misma forma, muchas larvas helmínticas son capaces de invadir y destruir los tejidos. *Entamoeba histolytica* puede destruir células del hospedador sin una invasión celular real.

Existe una amplia gama de mecanismos patógenos directos

Por último, ciertos mecanismos inmunitarios participan en el daño a tejidos y en las manifestaciones clínicas de diversas enfermedades. Las reacciones alérgicas o anafilácticas participan en las reacciones cutáneas en la invasión por uncinarias, *Strongyloides* y larvas de esquistosoma y en la fiebre, exantema y linfadenopatía que acompañan a la destrucción terapéutica de microfilarias de oncocerca (reacción de Mazzotti). Las neumonías transitorias inducidas por la migración pulmonar de *Ascaris* y por las larvas de otros nematodos (síndrome de Loeffler), asma paroxística nocturna en algunos pacientes con filariasis (eosinofilia pulmonar tropical) y el choque, asma y urticaria que ocurren después de la rotura de un quiste hidatídico, son reacciones que están mediadas por mecanismos inmunitarios. La hemólisis en el paludismo y el daño cardiaco en la enfermedad de Chagas parecen ser en parte un reflejo de citotoxicidad mediada por anticuerpos. En la esquistosomiasis se observan enfermedades inmunitarias complejas (síndrome de Katayama) y paludismo (nefrosis). La reacción granulomatosa a los huevecillos de esquistosoma, el daño muscular en la triquinosis y la totalidad del espectro clínico patológico de las infecciones por *Leishmania* parecen ser causados por respuestas inmunitarias celulares.

Mecanismos inmunopatológicos contribuyen a las enfermedades parasitarias

INMUNIDAD

El tamaño grande, estructura compleja, actividad metabólica variada y procesos de síntesis de la mayor parte de los parásitos constituyen para los hospedadores humanos una exposición antigénica intensa. En términos generales, la respuesta inmunitaria resultante es enérgica, pero su participación para modular la invasión parasitaria difiere de manera significativa de la que se observa en las infecciones virales y bacterianas. Es evidente por la evolución crónica y las recurrencias típicas frecuentes de muchas enfermedades parasitarias para las cuales no se desarrolla resistencia adquirida. Cuando está presente, por lo común es incompleta; actúa para moderar la intensidad de la infección y de sus manifestaciones clínicas más que mediante la destrucción o expulsión del patógeno causal. De hecho, la recuperación clínica y la resistencia a la reinfección en algunos casos requieren de la persistencia de organismos viables en cifras bajas en el cuerpo del hospedador (**premunición**). Es excepcional la esterilización completa inmunitaria con resistencia prolongada a la reinfección.

La respuesta inmunitaria a parásitos a menudo es relativamente ineficaz

Esta respuesta débil no es consecuencia de ningún mecanismo inmunitario en el hospedador. Todos los mecanismos inmunitarios por lo común son ejercidos contra microorganismos más primitivos y que participan en la moderación de la infestación parasitaria, incluyendo anticuerpos, linfocitos T citotóxicos, macrófagos activados, linfocitos citolíticos, toxicidad celular dependiente de anticuerpos, linfocinas y activación del complemento. En infestaciones por gusanos, algunos de estos mecanismos encuentran una implementación singular. Durante la invasión de los tejidos, los helmintos estimulan la producción de IgE, cuya porción Fc se une a las células cebadas y basófilos. La interacción de los anticuerpos contra antígenos parasitarios desencadena la liberación de histamina y de otros mediadores a partir de las células a las cuales se unieron. Éstas pueden lesionar al gusano de manera directa o al incrementar la permeabilidad vascular y estimular la liberación de factores quimiotácticos, lo que puede ocasionar la acumulación de otras células y de anticuerpos IgG capaces de iniciar la destrucción del parásito por mecanismos dependientes de anticuerpos y mediada por células. Las células específicas que participan en la destrucción a menudo son los eosinófilos. Estas células se fijan a través del sitio receptor Fc a los parásitos cubiertos con anticuerpos IgG y desgranular, con la liberación de proteínas básicas principales que tienen un efecto tóxico directo sobre el gusano. ::: reacciones inmunitarias adversas, págs. 34-35

Se movilizan todos los elementos de la respuesta inmunitaria

Las respuestas de IgE a las infestaciones por gusanos atraen eosinófilos

Los eosinófilos se unen al parásito cubierto con IgG y liberan proteínas tóxicas

Son numerosas las técnicas por las cuales los parásitos han mostrado evadir las consecuencias de esta respuesta inmunitaria adquirida específica del hospedador, entre las cuales se incluyen el aislamiento en áreas del cuerpo protegidas desde el punto de vista inmunitario, alteración continua de antígenos de superficie y supresión activa de los mecanismos efectores del hospedador. Varios protozoarios se protegen de las defensas humorales en virtud de su ubicación intracelular. Algunos han encontrado formas de evitar o sobrevivir al entorno habitualmente letal de los fagolisosomas de los macrófagos. Por ejemplo, *T. cruzi* destruye las membranas del fagosoma, ocasionando su escape hacia el citoplasma, en tanto que *Toxoplasma gondii* inhibe la fusión del fagosoma con los lisosomas. Las bacterias del género *Leishmania*, que no son capaces de llevar a cabo ninguna de estas funciones, son resistentes a la acción de las enzimas lisosómicas y sobreviven bien en el interior de los fagolisosomas.

Algunos protozoarios intracelulares evitan la destrucción por los fagolisosomas

Parásitos como *Toxoplasma*, larvas de cestodos y *Trichinella spiralis* se protegen del ataque inmunitario al enquistarse en los tejidos del hospedador. La luz intestinal es quizá el santuario inmunitario más grande en el interior del cuerpo, porque a menos que se rompa la integridad de la mucosa intestinal por la inflamación, esta barrera protege a los parásitos que viven en la luz intestinal de la mayor parte de los mecanismos inmunitarios celulares y humorales eficaces del hospedador, lo que permite la multiplicación y crecimiento casi irrestrictos.

Los parásitos enquistados y aquellos que colonizan la luz intestinal se encuentran relativamente inaccesibles a las defensas del hospedador

La mayor parte de los mecanismos efectores inmunitarios se dirigen contra antígenos de superficie del parásito y la alteración de estos antígenos puede reducir el ataque inmunitario. Muchos parásitos sufren cambios del desarrollo en sus hospedadores que por lo general se acompañan de alteraciones en los antígenos de superficie. La respuesta inmunitaria dirigida a etapas del desarrollo temprano puede ser totalmente ineficaz contra etapas avanzadas del mismo parásito. Tales respuestas inmunitarias específicas de la etapa se han demostrado en paludismo, esquistosomiasis y triquinosis, lo que explica la supervivencia paradójica del parásito en hospedadores resistentes a la reinfección con la misma cepa del microorganismo. Incluso más sorprendente es la capacidad de algunos parásitos para variar sus características antigénicas en una sola etapa del desarrollo. *Trypanosomas* que causan la enfermedad del sueño africana circulan en el torrente circulatorio cubiertos por una gruesa capa de glucoproteínas. El desarrollo de anticuerpos contra esta cubierta ocasiona la eliminación del parásito de la sangre; esto se continúa por oleadas sucesivas de parasitemia, cada una relacionada con un nuevo antígeno de glucoproteína en el parásito contra la cual son ineficaces los anticuerpos producidos con anterioridad. El parásito es capaz de producir más de 100 variantes de glucoproteína, cada una codificada por un gen estructural diferente. La expresión de genes individuales de este vasto repertorio genético está controlada por transferencia secuencial de una copia duplicada de cada gen a una región del parásito que controla la expresión génica.

Las variaciones antigénicas mayores ocurren con el desarrollo de cambios en el parásito

Las variaciones antigénicas de los tripanosomas rebasan la respuesta inmunitaria

Las variantes de glucoproteínas antigénicas de los tripanosomas se eligen de un repertorio genético preexistente

Se cree que varios protozoarios y helmintos patógenos son capaces de neutralizar el ataque mediado por anticuerpos al eliminar y más tarde regenerar sus antígenos específicos de superficie. Además, los esquistosomas adultos pueden presentar ocultamiento inmunitario del hospedador con antígenos de grupo sanguíneo e inmunoglobulinas del hospedador.

Eliminación de antígenos y ocultamiento con antígenos propios del hospedador

Varios parásitos pueden destruir o desactivar mediadores inmunitarios. Las larvas de tenias producen sustancias químicas contra el complemento, y *T. cruzi* desdobla el componente Fc de los anticuerpos unidos, lo que los hace incapaces de activar al complemento. Varios protozoarios, de manera más notable *T. brucei*, el agente causal de la enfermedad del sueño africana, inducen activación policlonal de linfocitos B, lo que da origen a la producción de inmunoglobulinas inespecíficas y el agotamiento de la capacidad del hospedador para la producción de anticuerpos. Ese y otros protozoarios pueden producir supresión inespecífica de los mecanismos efectores celulares y humorales, lo que incrementa la susceptibilidad del hospedador para numerosas infecciones secundarias no relacionadas. Los pacientes con leishmaniasis diseminada muestran incapacidad específica para desencadenar una respuesta inmunitaria celular a los antígenos parasitarios en ausencia de inmunodepresión generalizada evidente.

Los parásitos pueden destruir mediadores inmunitarios

Algunos parásitos causan depresión inmunitaria

Por último, la cutícula fuerte y gruesa de muchos helmintos adultos los hace resistentes a los mecanismos inmunitarios diseñados para enfrentar parásitos más débiles.

La cutícula ayuda a resistir a los efectores inmunitarios

DIAGNÓSTICO

Las enfermedades parasitarias no son tan comunes en EUA como en otras partes del mundo, pero también ocurren y en ocasiones ponen en riesgo la vida. Además, la llegada continua de viajeros e inmigrantes de regiones endémicas requiere tomar en consideración estas enfermedades al establecer un diagnóstico diferencial. Por desgracia, las manifestaciones clínicas de infecciones parasitarias rara vez son suficientemente características para hacer surgir la posibilidad en la mente del médico. Además, las pruebas habituales de laboratorio rara vez son de utilidad. La eosinofilia se ha identificado como un indicio importante para el diagnóstico de enfermedades parasitarias, pero este fenómeno sólo es característico de las infestaciones por helmintos, e incluso hay casos en los cuales se encuentra ausente esta respuesta. La eosinofilia tal vez refleje una respuesta inmunitaria a proteínas extrañas complejas propias de los gusanos y el incremento de estas células tal vez sea más evidente durante la migración a través de los tejidos. Una vez que cesa la migración, la eosinofilia puede disminuir o incluso desaparecer por completo. Así, el médico rara vez puede confiar en la anamnesis cuidadosa referente a viajes, consumo de alimentos, transfusiones o antecedentes socioeconómicos para hacer surgir la posibilidad de enfermedades parasitarias.

Es necesario considerar infecciones propias de la región e importadas

Se observa eosinofilia en infestaciones por helmintos

Una vez que se le ha considerado, el diagnóstico suele ser sencillo; por lo común depende de la demostración e identificación morfológica del parásito o de su progenie en heces, orina, esputo, sangre o tejidos del hospedador humano.

El medio principal de diagnóstico de parasitosis es la demostración morfológica

En infestaciones intestinales, a menudo son adecuadas una preparación en fresco simple o la tinción de un frotis de heces; sin embargo, algunos parásitos son eliminados en las heces de manera intermitente o en cantidades fluctuantes y, por tanto, es necesario repetir los estudios. Los huevecillos de gusanos y los quistes de protozoarios pueden concentrarse por técnicas de sedimentación o flotación con el objetivo de incrementar su número con fines diagnósticos. En ocasiones deben examinarse muestras diferentes a las heces. En el caso de infecciones de intestino delgado como giardiasis y estrongiloidosis, puede ser necesaria para establecer el diagnóstico la aspiración del duodeno o la biopsia de intestino delgado. De la misma forma, la recuperación de parásitos del colon, como *E. histolytica* y *Schistosoma mansoni,* puede requerir de proctoscopia o sigmoidoscopia con aspiración o biopsia de lesiones sospechosas. Los huevecillos de oxiuros (*Enterobius*) o tenias pueden encontrarse en la piel perineal cuando no se detectan en heces.

Para los parásitos intestinales se utilizan técnicas de concentración de heces

Los parásitos presentes en la sangre y tejidos del hospedador son más difíciles de identificar. El examen directo de muestras sanguíneas es útil para la detección de parásitos de paludismo, *Leishmania*, tripanosomas y filarias (microfilarias). La concentración del organismo en el torrente sanguíneo a menudo fluctúa, por lo que es necesario obtener diversas muestras a lo largo de varios días. Se utilizan preparaciones en fresco y tinciones de frotis gruesos y delgados de sangre (cap. 50). Las duelas pulmonares y otros helmintos en ocasiones vierten su progenie en el esputo y pueden encontrarse con técnicas apropiadas de concentración. En otros casos, las larvas pueden recuperarse en biopsias de piel (oncocercosis) o de músculo (triquinosis).

La demostración de parásitos en sangre y tejidos requiere de tiempos apropiados

En algunas infecciones es poco común la recuperación de parásitos. Las técnicas inmunodiagnósticas y las técnicas de hibridización de ácidos nucleicos proporcionan alternativas diagnósticas a estas situaciones. Desde hace mucho tiempo se cuenta con técnicas de medición de anticuerpos circulantes para diversas enfermedades parasitarias, pero a menudo carecen de sensibilidad y especificidad. La sustitución de extractos parasitarios complejos desde el punto de vista antigénico con antígenos homólogos purificados, en combinación con la adaptación de sistemas diagnósticos de alta reactividad, ha incrementado de manera significativa la sensibilidad y especificidad de tales pruebas. A la fecha, se cuenta con procedimientos serológicos fiables para amibiasis, cisticercosis, equinococosis, paragonimiasis, esquistosomiasis, estrongiloidosis, toxocariosis, toxoplasmosis y triquinosis. Sin duda, en el futuro cercano aparecerán más de estas pruebas.

Se cuenta con pruebas serológicas para algunos parásitos

También se han desarrollado técnicas para detección de antígenos de parásitos en sangre, líquidos corporales, tejidos y excreta. En los laboratorios clínicos hoy en día se cuenta a menudo con pruebas comerciales de inmunofluorescencia e inmunosorbencia para *Pneumocystis carinii* (secreciones pulmonares), *T. vaginalis* (secreciones genitourinarias) y para *E. histolytica*, *Giardia* y *Cryptosporidium* (heces). Por lo general hay menos disponibilidad de pruebas para la detección de antígenos de paludismo en sangre y de *T. gondii* en tejidos.

Se cuenta con pruebas para la detección de antígenos

Existen sondas de DNA para la detección de *P. falciparum*, *T. cruzi*, *T. brucei* y *Onchocerca* y los agentes causales de la filariasis linfática. Las sondas para *P. falciparum* y filarias linfáticas han mostrado sensibilidad similar o superior a las de técnicas tradicionales. Las principales limitaciones de las sondas de DNA como herramienta diagnóstica están relacionadas con aspectos técnicos de los procedimientos de hibridación, los cuales se espera estén disponibles en breve.

Se han utilizado métodos moleculares para la detección de DNA, los cuales cada vez se utilizan con mayor frecuencia

CAPÍTULO 49

Antiparasitarios y resistencia

El estudio y tratamiento de las enfermedades parasitarias fue previo al inicio de la era de la quimioterapia. Desde hace más de 300 años los habitantes del Amazonas utilizaron por primera vez extractos que contenían quinina obtenidos del árbol de la quina para el tratamiento de pacientes con paludismo. En un intento para sintetizar los mismos compuestos antipalúdicos, los químicos alemanes del siglo XIX descubrieron los colorantes de anilina. El ciclo se cerró en los primeros años del siglo XX cuando Ehrlich, mientras investigaba la posibilidad de utilizar estos colorantes para teñir protozoarios, desarrolló el concepto de compuestos químicos que tenían la capacidad de destruir patógenos microbianos de manera selectiva sin lesionar los tejidos del hospedador. Aunque la confirmación más espectacular del concepto surgió de la introducción de compuestos de arsénico para el tratamiento de la sífilis, el primer éxito de sustancias quimioterapéuticas se dirigió contra protozoarios. Para el decenio de 1930-1939 se comercializaron fármacos para el tratamiento de paludismo, tripanosomiasis y esquistosomiasis.

Los antiparasitarios se encontraron entre los primeros antimicrobianos

La introducción e incremento explosivo en el número y variedad de antimicrobianos introducidos en los últimos 75 años del siglo XX cambiaron la faz de la medicina. Por desgracia, pocos son eficaces contra parásitos porque comparten las características de células eucariotas del hospedador. Con los recursos de las empresas farmacéuticas dirigidos hacia el desarrollo e introducción de fármacos antibacterianos, disminuyó el interés sobre los fármacos antiparasitarios. Por la carencia de alternativas más seguras, los quimioterapéuticos sintetizados en la era previa al surgimiento de los antibióticos permanecieron como elementos fundamentales en el arsenal terapéutico contra parásitos, hasta fechas muy recientes. La mayor parte de ellos requiere administración parenteral o prolongada, la eficacia de muchos se restringe a etapas particulares de la enfermedad, y la toxicidad de unos cuantos obliga a utilizarlos para alteraciones muy graves o que ponen en riesgo la vida. Con el tiempo y a una velocidad mucho menor que la observada para antibacterianos, los fármacos antiparasitarios recién desarrollados han superado muchos de estos problemas. Su número aún es limitado y sólo en fechas recientes su seguridad y eficacia han sido similares a las de sus equivalentes antibacterianos.

Los nuevos antiparasitarios tienen un espectro más amplio y son menos tóxicos

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

El proceso de desarrollo de fármacos antiparasitarios y su empleo han sido modificados en grado significativo por la concentración de enfermedades parasitarias en regiones pobres del mundo. Las medidas de salud pública comunitaria dirigidas a interrumpir la transmisión del patógeno, por ejemplo, el suministro de medidas sanitarias y de agua potable, aún rebasan la capacidad de presupuestos muy limitados, y la principal carga para mitigar el impacto de las enfermedades parasitarias en regiones endémicas a menudo recae en auxiliares sanitarios o trabajadores sanitarios locales, quienes trabajan en condiciones relativamente primitivas y en regiones geográficas remotas, en donde deben examinar, diagnosticar y tratar a pacientes con quienes por lo común tienen contacto muy breve. Dadas estas limitaciones y el gran número de individuos afectados, el tratamiento óptimo requiere de fármacos que sean eficaces en dosis única, de fácil administración, lo suficientemente seguros para suministrarse sin supervisión médica y de costo lo bastante bajo para su uso amplio. Existen pocos de estos fármacos; por desgracia, las compañías farmacéuticas han enfrentado los enormes costos de la producción y aprobación de fármacos y se han mostrado renuentes a invertir recursos que probablemente no recuperen. Hasta que la comunidad internacional proporcione los recursos necesarios para el desarrollo de fármacos más adecuados, no se percibirá el potencial pleno de la quimioterapia antiparasitaria.

Los programas de tratamiento son difíciles en las economías de países subdesarrollados

Los fármacos ideales son de bajo costo, baja toxicidad y eficaces en dosis únicas; existen pocos de tales fármacos

Los aspectos prácticos del tratamiento antiparasitario se ilustran en los principios que rigen el tratamiento de las infecciones parasitarias, los cuales difieren de manera significativa de los aplicados a las infecciones por protozoarios o procariotas. Los helmintos, con pocas excepciones, no se multiplican en el hospedador humano; las infestaciones graves requieren de la adquisición repetida de parásitos infecciosos. Es de interés que la intensidad de la infección o de la carga de gusanos no sigue una distribución normal en las poblaciones humanas. La mayor parte de las personas infestadas poseen menos de una docena de gusanos adultos; una pequeña cantidad portan cifras elevadas de gusanos. Por la correlación directa entre la carga de gusanos adultos y la enfermedad clínica, sólo una pequeña parte sufre morbilidad significativa. La concentración del tratamiento en unos cuantos pacientes con enfermedad clínica modera el impacto médico de las enfermedades por helmintos en la comunidad a un costo notablemente menor que el necesario para el tratamiento masivo. Además, por lo común es innecesario erradicar todos los gusanos de los pacientes tratados; una disminución significativa en la carga de gusanos es adecuada para aliviar los síntomas clínicos. Esto a menudo puede lograrse con un ciclo corto, no curativo, con el fin de reducir los costos y disminuir la probabilidad de

toxicidad medicamentosa. Este método puede disminuir de manera espectacular la carga total de gusanos en la comunidad, con reducción similar en la eliminación de huevecillos al medio ambiente, reducción en la transmisión de la enfermedad y en ocasiones con su eliminación.

Para las infestaciones por gusanos los esfuerzos terapéuticos deben concentrarse en los individuos con parasitosis más intensas

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Con pocas excepciones, los fármacos antiparasitarios se sintetizaron *de novo* más que desarrollarse a partir de sustancias naturales. La mayor parte son relativamente simples y a menudo contienen benceno u otras estructuras cíclicas.

La mayor parte de los antiparasitarios son sintéticos

Se cree que la mayor parte de los fármacos contra protozoarios interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos o, con menor frecuencia, con el metabolismo de los carbohidratos. Por otra parte, los antihelmínticos en apariencia actúan al comprometer la vía glucolítica del gusano o su función neuromuscular. En la mayor parte de los casos, el parásito y las células del hospedador tienen sitios efectores equivalentes desde el punto de vista funcional. La toxicidad diferencial se logra mediante la captación preferencial, alteración metabólica del fármaco por el parásito o diferencias en la susceptibilidad de sitios funcionales en el parásito y en el hospedador.

La toxicidad diferencial depende de factores metabólicos o de la captación

Al igual que ocurre con los fármacos antibacterianos, el impacto de muchos antiparasitarios se ha visto comprometido por el desarrollo de resistencia del parásito. Esto parece ser consecuencia de la mutación y selección frente al uso intensivo, a menudo profiláctico, de los medicamentos. Se han estudiado los mecanismos causantes sólo en unos cuantos parásitos, pero ello parece estar relacionado con reducción en la captación del fármaco.

La resistencia a la mutación adquirida por lo común implica la reducción de la captación del fármaco

FÁRMACOS

Metales pesados

Los compuestos de arsénico y antimonio se han utilizado desde tiempos ancestrales. Forman complejos estables con compuestos de azufre y tal vez ejercen sus efectos biológicos al unirse con grupos sulfhidrilo (—SH). Son tóxicos para el hospedador y para el parásito y tienen mayor impacto sobre las células con mayor actividad metabólica, como el tejido nervioso, túbulos renales, epitelio intestinal y células progenitoras de la médula ósea. Su toxicidad diferencial y utilidad terapéutica se deben a la mayor captación por parte del parásito y a su intensa actividad metabólica. Hoy en día sólo se utiliza un derivado trivalente del arsénico, melarsoprol (Mel B). Es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica y es eficaz en todas las etapas de tripanosomiasis. Por su toxicidad, sólo se utiliza cuando han fallado fármacos menos tóxicos o cuando hay afección del sistema nervioso central. Los tripanocidas menos tóxicos introducidos en fechas recientes y que penetran la barrera hematoencefálica pronto sustituirán a este fármaco.

Los compuestos de arsénico y antimonio desactivan los grupos sulfhidrilo

La toxicidad diferencial se basa en la mayor captación por parte del parásito

El melarsoprol tiene actividad contra los tripanosomas en todas sus etapas

El uso de agentes de antimonio hoy en día se restringe al tratamiento de las leishmaniasis. Dos compuestos pentavalentes, el estibogluconato sódico y el antimoniato de meglumina,* se usan para todas las formas de leishmaniasis. En la enfermedad diseminada es necesario el tratamiento prolongado y a menudo ocurren recaídas. En la leishmaniasis cutánea la cura comúnmente se logra con un ciclo relativamente breve. Los efectos secundarios tóxicos son similares a los observados con los compuestos de arsénico.

Los derivados de antimonio se utilizan sólo para las leishmaniasis

Quinolinas antipalúdicas

La quina se utilizó en Europa para el tratamiento de la fiebre desde el inicio del decenio de 1640-1649. Sólo después de que Pelletier y Caventou aislaron la quinina del árbol de la quina en 1820, este alcaloide logró amplia aceptación como antipalúdico. La síntesis de nuevas quinolinas se estimuló con la interrupción de los suministros de quinina durante la Primera y Segunda Guerras Mundiales y después de 1961, con el impacto creciente del surgimiento de paludismo por *P. falciparum* resistente a medicamentos en varias regiones del mundo. Entre los fármacos más eficaces se encuentran aquellos que comparten la estructura de dos anillos de la quinina.

La quinina y los análogos de quinolina tienen actividad contra el paludismo

Los análogos actuales se clasifican en tres grupos: 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas y 4-quinolinometanoles. La destrucción selectiva de parásitos intracelulares es por la acumulación de quinolinas por la célula del hospedador que se encuentra parasitada. La mayor parte de estos fármacos parecen bloquear la síntesis de ácidos nucleicos mediante la intercalación en el DNA bicatenario. Sin embargo, la incapacidad de los 4-quinolinometanoles para intercalarse indica que podrían existir otros mecanismos, quizá la inhibición de la polimerasa de hem, con la creación de metabolitos de hemoglobina en el interior del parásito que causa el paludismo.

Se acumulan en la célula parasitada y bloquean la síntesis de DNA

La quinina, 4-aminoquinolinas y 4-quinolinometanoles se concentran en forma preferente en los eritrocitos parasitados y destruyen con rapidez la etapa eritrocítica del parásito, la cual es la causante de las manifestaciones clínicas de paludismo. Así, estos fármacos pueden utilizarse de manera profiláctica para suprimir la enfermedad clínica si ocurre la infección, o bien con fines terapéuticos para terminar un cuadro agudo. No se concentran en las células de los tejidos y por tanto los microorganismos secuestrados fuera de los eritrocitos, en particular en el hígado, sobreviven y más tarde pueden restablecer una infección eritrocítica y producir una recaída clínica. Las 8-aminoquinolinas se acumulan en tejidos, destruyen los parásitos hepáticos y producen una cura radical.

La quinina, 4-aminoquinolinas (p. ej., cloroquina) y 4-quinolinometanoles suprimen la infección palúdica

Las 8-aminoquinolinas (p. ej., primaquina) producen una cura radical

* No disponible en EUA.

El fosfato de cloroquina es una 4-aminoquinolina y es el más utilizado como fármaco esquizonticida en sangre. En las dosis utilizadas para la profilaxis a largo plazo del paludismo, se ha demostrado que prácticamente carece de efectos indeseables. El fosfato de primaquina es una 8-aminoquinolina utilizada para erradicar parásitos hepáticos persistentes y que tiene efectos tóxicos relacionados con su actividad oxidante. Son particularmente frecuentes la anemia hemolítica y la metahemoglobinemia en pacientes con deficiencia de deshidrogenasas de glucosa-6-fosfato, porque resultan incapaces de generar cantidades suficientes de la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida de adenina para responder a la tensión oxidativa. Por lo común esta anemia es grave en pacientes descendientes de individuos u originarios del Mediterráneo o del Medio Oriente y es leve en individuos de raza negra.

La primaquina tiene toxicidad hematológica

La quinina es la más tóxica de las quinolinas y a la fecha se utiliza principalmente para el tratamiento de cepas de *Plasmodium falciparum* resistente a varios fármacos esquizonticidas, los cuales se están diseminando con rapidez en Asia, América Latina y África. La resistencia a la cloroquina es más común y más preocupante porque existen pocas alternativas apropiadas, seguras y de alta eficacia. La quinidina es un isómero óptico de la quinina menos cardiotóxico y que se encuentra fácilmente disponible en EUA; se prefiere la quinina cuando es necesaria la administración parenteral. La mefloquina es un 4-quinolinometanol desarrollado en fechas recientes, que originalmente mostró gran actividad contra la mayor parte de los parásitos resistentes a cloroquina; sin embargo, hay cepas de *P. falciparum* resistentes a mefloquina en el sudeste asiático y en menor grado en Sudamérica. Se han identificado cepas resistentes en África.

La quinina tiene gran actividad contra muchas cepas de parásitos de paludismo resistentes a cloroquina

Los metanoles de fenantreno no son análogos de la quinina en el sentido estricto. Tienen similitud estructural con este grupo de fármacos y en conjunto se demostró su actividad antipalúdica durante la Segunda Guerra Mundial. La halofantrina* ha estado disponible en fechas más recientes y es el más eficaz de este grupo de fármacos. Estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que es un esquizonticida eficaz en sangre contra cepas de *P. falciparum* sensibles y resistentes a múltiples fármacos. Originalmente se pensó que su mecanismo de acción era diferente del observado con mefloquina y quinina. En fechas recientes, cepas resistentes a mefloquina de *P. falciparum* demostraron disminución de la sensibilidad a la halofantrina, haciendo surgir la posibilidad de resistencia cruzada entre estos dos fármacos. Rara vez, la halofantrina ha producido arritmias cardiacas letales y no debe administrarse a pacientes con anomalías de la conducción cardiaca. Por lo demás es bien tolerada y parece estar exenta de teratogenicidad. La absorción oral es lenta e irregular, alcanzando sus concentraciones máximas en cinco a siete horas; su semivida es relativamente corta (1 a 3 días). Los estudios clínicos han demostrado altas tasas de fracaso cuando el fármaco se administra en dosis única; sin embargo, las tasas de curación con regímenes terapéuticos con múltiples dosis han sido muy eficaces.

Los metanoles de fenantreno son activos contra el paludismo resistente a múltiples fármacos

* No disponible en EUA.

Quinonas

La atovacuona es una hidroxinaftoquinona promisoria en el tratamiento del paludismo y la toxoplasmosis. En la búsqueda de antipalúdicos eficaces durante la Segunda Guerra Mundial, se encontró que varias hidroxinaftoquinonas tenían actividad antipalúdica en animales de experimentación; sin embargo, todas se metabolizan con rapidez en humanos y han demostrado ser ineficaces en el tratamiento de individuos con paludismo. En el decenio de 1980-1989, una hidroxinaftoquinona, la atovacuona, demostró tener gran eficacia *in vitro* contra *P. falciparum* y era estable desde el punto de vista metabólico en seres humanos cuando se administraba por vía oral. Su actividad antiparasitaria parece ser consecuencia de un bloqueo específico de la biosíntesis de pirimidinas secundario a la inhibición de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria del parásito en la región de la reductasa de ubiquinol-citocromo c (complejo III). Tiene una semivida larga (70 h) y carece de reacciones adversas graves, lo que sugiere que sería de gran utilidad en el tratamiento del paludismo.

Los estudios clínicos de eficacia establecieron su capacidad para eliminar con rapidez la parasitemia en individuos con paludismo por *P. falciparum* resistente a la cloroquina. Las recurrencias de la parasitemia se eliminaron cuando se administró atovacuona en combinación con proguanilo o tetraciclina. Más tarde, este fármaco mostró ser eficaz para el tratamiento de la toxoplasmosis en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). A diferencia de otros fármacos contra el toxoplasma, se ha encontrado que la atovacuona es activa contra *Toxoplasma gondii*, tanto en su forma de quistes como de taquizoítos, lo que sugiere que este fármaco puede producir curación radical. Apoyando este dato, hay una frecuencia baja de casos en los cuales la interrupción del tratamiento con atovacuona de la encefalitis por toxoplasma en individuos con SIDA ha producido recaídas. Las recaídas después de tratamiento con atovacuona por infecciones por *Pneumocystis* en la misma población de pacientes parecen muy poco comunes.

La atovacuona es un compuesto estable y que muestra actividad contra el paludismo y la toxoplasmosis

Antagonistas del folato

El ácido fólico actúa como coenzima crítica para la síntesis de purinas y finalmente para la síntesis de DNA. En protozoarios y en bacterias, la forma activa del ácido fólico se produce *in vivo* por un proceso simple de dos pasos. El primero, que consiste en la conversión de ácido *para*-aminobenzoico a ácido dihidrofólico, se bloquea por la acción de las sulfonamidas. El segundo paso, la transformación de ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico, se inhibe por análogos del ácido fólico (antagonistas de folato), que inhiben de manera competitiva la reductasa de dihidrofolato. Utilizados junto con sulfonamidas, los antagonistas de folato son muy eficaces para inhibir la proliferación de protozoarios.

La sulfonamidas y los antagonistas de folato inhiben a los protozoarios

El trimetoprim es un inhibidor de la reductasa de dihidrofolato que se utiliza en combinación con sulfametoxazol para el tratamiento de la toxoplasmosis. Otro antagonista de folato, la pirimetamina, muestra gran afinidad por la reductasa de dihidrofolato de los esporozoos y ha sido de particular eficacia cuando se utiliza con una sulfonamida en el tratamiento del paludismo y toxoplasmosis.

En la región oriental de África, un tercer antagonista de folato, el proguanilo, suele tomarse en combinación con cloroquina para la profilaxis del paludismo. La resistencia adquirida de los protozoarios a los antagonistas de folato es de tipo mutacional y por lo general se limita a una especie particular de parásito de paludismo.
El trimetoprim es eficaz en infecciones por *Toxoplasma*

Los antagonistas de folato pueden ocasionar deficiencia de folato en individuos con reservas limitadas de dicha vitamina, por ejemplo en recién nacidos, mujeres embarazadas e individuos desnutridos. Es un motivo de gran preocupación cuando se utilizan dosis grandes por periodos prolongados, como el tratamiento de la toxoplasmosis aguda. Cuando se emplean antagonistas de folato con sulfonamidas, puede observarse la totalidad de la gama de efectos tóxicos de la sulfonamida. Los pacientes con SIDA parecen sufrir una incidencia inusualmente elevada de efectos secundarios al trimetoprim-sulfametoxazol.
Se observan efectos tóxicos por la deficiencia de folatos y administración de sulfonamidas

Artemisinina (qinghaosu)

El extracto natural de la planta *Artemisia annua* es un peróxido de sesquiterpenlactona que es estructuralmente distinto de todos los compuestos antiparasitarios conocidos. Los extractos de dicha planta se recomiendan para el tratamiento de la fiebre china desde el año 341 de nuestra era; su actividad antipalúdica específica se definió en 1971. Se ha demostrado que los extractos de *Artemisia annua* tienen actividad contra la amiba de vida libre *Naegleria fowleria* y varios trematodos, lo que incluye *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni* y *Clonorchis sinensis*; el mayor impacto hasta la fecha se ha logrado en el tratamiento del paludismo. Extensas investigaciones mostraron que tiene actividad esquizonticida para cepas sensibles y resistentes a cloroquina de *P. falciparum*. Varios derivados, entre ellos el arteméter y artesunato, son significativamente más activos que los compuestos originales. Todos se concentran en eritrocitos parasitados, donde se descomponen y liberan radicales libres, lo cual parece dañar la membrana de los parásitos. Los compuestos de artemisinina actúan con mayor rapidez que otros fármacos antipalúdicos, deteniendo el desarrollo de parásitos y evitando la adherencia de *Plasmodium falciparum*. Aunque se ha observado disminución en el recuento de reticulocitos, estos fármacos parecen ser significativamente menos tóxicos que los antipalúdicos del grupo de las quinolinas. Hay evidencia de que tienen cierta actividad teratógena, por lo que no deben utilizarse durante el embarazo; puede administrarse por vía oral, rectal (en supositorio) o por vía parenteral. Pueden ocurrir recaídas a menos que se administre por varios días, o bien, en combinación con un segundo fármaco como mefloquina o tetraciclina.
Derivados de plantas con actividad contra parásitos de paludismo, amibas y *Schistosoma*
Se concentra en los eritrocitos parasitados

Nitroimidazoles

El metronidazol es un nitroimidazol que se introdujo en 1959 para el tratamiento de la tricomoniasis. Más tarde, se encontró que era eficaz en el tratamiento de giardiasis, amibiasis y varias infecciones producidas por bacterias anaerobias estrictas. El metabolismo energético en todos ellos depende de la presencia de compuestos con potencial redox bajo, como ferredoxina, que actúan como transportadores de electrones. Estos compuestos reducen los grupos 5-nitro de los imidazoles para producir productos intermedios que ocasionan la muerte del protozoario y células bacterianas, tal vez por alquilación del DNA. La resistencia, aunque poco común, se ha observado en cepas de *Trichomonas vaginalis* que carecen de actividad de nitrorreductasa. De mayor preocupación es la evidencia *in vitro* de mutagenicidad.

El metronidazol es el fármaco preferido para la tricomoniasis y amibiasis invasora. Es eficaz en giardiasis, aunque la *Food and Drug Administration* (FDA) no la ha autorizado para el uso en esta infección. El tinidazol es un nitroimidazol más nuevo que todavía no está disponible en EUA, pero que parece ser más eficaz y el menos mutágeno de los fármacos con actividad contra protozoarios. Su gran liposolubilidad mejora las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo y su actividad *in vitro*.
Es activo contra protozoarios con potencial redox bajo

Benzimidazoles

Como lo implica el nombre benzimidazoles, la estructura básica de este fármaco antiparasitario consiste en un grupo imidazol unido a un anillo benceno. A diferencia de otros fármacos con actividad contra protozoarios que se revisaron antes, los benzimidazoles son antihelmínticos de amplio espectro. El fármaco prototípico es el tiabendazol, que actúa contra nematodos adultos y larvarios y ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la larva migratoria cutánea, triquinosis y la mayor parte de infestaciones por nematodos intestinales, lo cual se observó poco después de su introducción al inicio del decenio de 1960-1969. Se desconoce el mecanismo por el cual ejerce su acción antihelmíntica. Se sabe que inhiben la reductasa de fumarato, una enzima mitocondrial importante de los helmintos; sin embargo, el mecanismo principal de acción puede derivarse de la capacidad bien conocida de todos los benzimidazoles de inhibir la polimerización de tubulina, la proteína del citoesqueleto de células eucariotas, como se describe más adelante en la sección donde se revisa el mebendazol. Los efectos secundarios son leves, están relacionados con el tubo digestivo o hígado y desaparecen con rapidez con la interrupción de la administración del fármaco. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, inducidas por el fármaco o por los antígenos liberados por el parásito lesionado.
Antihelmínticos de amplio espectro
Inhiben la reductasa de fumarato del helminto

El mebendazol es un carbamato de benzimidazol introducido en 1972 que tiene un espectro similar al del tiabendazol, pero que ha demostrado eficacia contra numerosos cestodos, lo que incluye *Taenia*, *Hymenolepsis* y *Echinococcus*. Produce bloqueo irreversible de la captación de glucosa en gusanos adultos y en etapa larvaria, ocasionando el agotamiento de glucógeno, interrupción de la síntesis de ATP y parálisis o muerte. No parece afectar el metabolismo de la glucosa en seres humanos y al parecer ejerce sus efectos en gusanos al unirse a la tubulina, con lo que interfiere en el ensamble de microtúbulos citoplásmicos, estructuras que son fundamentales para la captación de la glucosa. A diferencia del tiabendazol, el fármaco no se absorbe bien en el tubo digestivo y parte de su eficacia parece radicar en sus altas concentraciones en gusanos adultos que habitan en la luz intestinal. La toxicidad es poco común. Se han observado efectos teratógenos en animales de experimentación; está contraindicado su uso en lactantes y mujeres embarazadas.

CUADRO 49-1 Diversos fármacos antiparasitarios

COMPUESTO	CLASE FARMACOLÓGICA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	USOS CLÍNICOS	COMENTARIOS
Benznidazol	Nitroimidazol	Oral	Unión al DNA	Enfermedad de Chagas aguda	Depresión de la médula ósea, neuropatía periférica, lesiones cutáneas, prurito
Bitionol	Fenol	Oral	Desacoplamiento de la fosforilación	Paragonimiasis	No disponible en el comercio en EUA
Dietilcarbamazina	Piperazina	Oral	Parálisis neuromuscular	Infecciones por filarias	Reacciones alérgicas a antígenos de filaria
Furoato de diloxanida	Acetanilida	Oral	Se desconoce	Amibiasis intestinal	Se utiliza sólo para portadores asintomáticos
Diyodohidroxiquinoleína	Quinolina halogenada	Oral	Se desconoce	Amibiasis intestinal Infecciones por *Dientamoeba*	Los fármacos relacionados han causado atrofia óptica
Nifurtimox	Nitrofurano	Oral	Tensión oxidativa por la producción de radicales libres	Enfermedad de Chagas aguda	Toxicidad Tratamiento prolongado Eficacia marginal
Nitazoxanida	Nitrotiazolilsalicilamida	Oral	Inhibe el metabolismo anaerobio	*Cryptosporidium*, *Giardia*	Vómito ocasional, dolor abdominal, diarrea
Paromomicina	Aminoglucósido	Oral	Similar a otros aminoglucósidos	Criptosporidiosis intestinal	No se absorbe Eficacia marginal
Pentamidina	Diamidina	IV	Se une al DNA	Leishmaniasis Tripanosomiasis	Tóxico
Pamoato de pirantel	Tetrahidropirimidina	Oral	Bloqueo neuromuscular; inhibe la reductasa de fumarato	Oxiuriasis, uncinariasis, ascariasis	Tratamiento con una sola dosis
Espiramicina	Macrólido	Oral	Bloquea la síntesis de proteínas	Toxoplasmosis	Se utiliza en el tratamiento de la mujer embarazada
Suramina	Naftilamina sulfatada	IV	Inhibe la oxidasa de glicerofosfato y deshidrogenasa	Tripanosomiasis africana Oncocercosis	No es eficaz en la enfermedad del sistema nervioso central Toxicidad renal

IV, intravenosa.

El mebendazol bloquea la captación de glucosa en gusanos adultos y en etapa larvaria

Interfiere con la tubulina y con los microtúbulos citoplásmicos

El albendazol es un carbamato benzimidazol que tiene un espectro un poco más amplio que el del mebendazol, un compuesto muy cercano que tiene su mayor actividad contra *Strongyloides stercoralis* y varios nematodos hísticos. Además de sus propiedades vermicidas y larvicidas que comparte con otros benzimidazoles, es ovicida, lo que incrementa su eficacia en infestaciones hísticas por cestodos, como en la equinococosis y cisticercosis. Su actividad contra *Giardia*, uno de los protozoarios intestinales más comunes, lo hace el fármaco ideal para el tratamiento de parasitosis múltiples. Comparte el potencial teratógeno de otros benzimidazoles, pero por lo demás es bastante bien tolerado. El tratamiento en dosis única es eficaz en muchas infestaciones por nematodos intestinales.

El albendazol tiene un espectro más amplio

Avermectinas

Las avermectinas son lactonas macrocíclicas producidas como productos de fermentación de *Streptomyces avermitilis*. Tienen similitud estructural con antibióticos macrólidos, y son eficaces en concentraciones extremadamente bajas contra una amplia variedad de nematodos y artrópodos. Las avermectinas parecen inducir parálisis neuromuscular al actuar en los receptores de los neurotransmisores periféricos de ácido γ-aminobutírico (GABA) del parásito. En mamíferos, el GABA está confinado al sistema nervioso central y como las avermectinas no cruzan la barrera hematoencefálica en concentraciones significativas, no parecen producir efectos importantes en los hospedadores mamíferos. La ivermectina es un derivado de avermectina B1, que a la fecha es el fármaco preferido para el tratamiento de la oncocercosis y se encuentra bajo valoración para el tratamiento de otras afecciones por filarias en humanos. Aún debe establecerse su utilidad en otras infestaciones por parásitos en personas.

Antibióticos que influyen en los neurotransmisores de los nematodos

Actividad contra filarias

Prazicuantel

El prazicuantel es una pirazinoisoquinolina heterocíclica; es un importante antihelmíntico nuevo eficaz contra una amplia gama de

cestodos y trematodos, muchos de los cuales mostraban mala respuesta a los agentes disponibles previamente. Se administra en una a tres dosis. El fármaco se capta con rapidez por los helmintos susceptibles, en los cuales parece inducir una pérdida de calcio intracelular, contracciones musculares tetánicas y destrucción del tegumento. La toxicidad diferencial de este fármaco parece estar relacionada con la incapacidad de gusanos susceptibles para metabolizar el fármaco. Además de síntomas gastrointestinales leves y transitorios, el prazicuantel parece estar exento de efectos secundarios de importancia en humanos. A la fecha, es el fármaco preferido para el tratamiento de la esquistosomiasis, clonorquiasis, opistorquiasis y neurocisticercosis. Se ha demostrado buena actividad contra otras infestaciones comunes por trematodos y cestodos. Su alto nivel de seguridad sugiere que puede desempeñar una función significativa en las campañas de tratamiento masivo en todo el mundo.

Causa pérdida del calcio intracelular en cestodos y trematodos

La seguridad del prazicuantel permite su uso en campañas de tratamiento masivo

Eflornitina (difluorometilornitina)

La eflornitina es un inhibidor irreversible de la descarboxilación de ornitina (ODC), específico y activado por enzimas. En células de mamífero, la descarboxilación de la ornitina por la descarboxilasa de ornitina es un paso obligado en la síntesis de poliaminas, compuestos que parecen desempeñar funciones críticas en la división y diferenciación celulares. La eflornitina originalmente se desarrolló como fármaco antineoplásico y ha demostrado ser ineficaz en estudios clínicos de quimioterapia de cáncer. Con el descubrimiento de que las poliaminas de parásitos del género *Trypanosoma* también se sintetizaban a partir de la ornitina, se estudió con éxito la eflornitina en el tratamiento de animales con tripanosomiasis. La supervivencia del hospedador fue alta y se asoció con disminución en las poliaminas parasitarias e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos. En las dosis necesarias para tratar la tripanosomiasis, los mamíferos toleraron bien el fármaco, tal vez porque *T. brucei* es 100 veces más sensible a los efectos de la eflornitina que las células de los mamíferos. La eflornitina parece ser citostática y requiere de un sistema inmunitario del hospedador intacto para alcanzar su efecto máximo.

Originalmente se utilizó como fármaco antineoplásico

Activa contra tripanosomas

Otros fármacos antiparasitarios

En el **cuadro 49-1** se listan varios fármacos antiparasitarios utilizados para tratamiento, así como sus propiedades y usos clínicos.

RESISTENCIA A LOS ANTIPARASITARIOS

El principal problema con la resistencia está relacionado con parásitos del género *Plasmodium*, en específico de *P. falciparum*, situación que suele prevalecer en toda África subsahariana, Asia y Latinoamérica, pero la resistencia parece ser menor en otras áreas del mundo. La más común es la resistencia a la cloroquina, en la cual el parásito reduce la cantidad de fármaco que acumula en sus vacuolas digestivas. Esto implica la mutación en una molécula de transporte de la membrana digestiva denominada PfCRT (transportador de resistencia a la cloroquina de *P. falciparum*). Mutaciones puntuales en otros parásitos pueden ocasionar resistencia similar a sulfadoxina-pirimetamina y atovacuona-proguanilo (esta última por mutaciones en el gen del citocromo b) y menor susceptibilidad a mefloquina, quinina y quinidina.

El principal problema radica en la resistencia de *P. falciparum*

Con frecuencia se asocia la mutación PfCRT

CAPÍTULO 50

Esporozoos

Tiene tales temblores por la fiebre terciana,
que verlo da lástima.

—Shakespeare, *Enrique V*

Los esporozoos son una clase singular de protozoarios intracelulares que se caracterizan por sus ciclos de reproducción sexual y asexual alternados. Las multiplicaciones asexuales ocurren por un proceso de fisión múltiple que recibe el nombre de esquizogonia. El núcleo del trofozoíto se divide en varias partes, dando origen a un esquizonte multinucleado. Más tarde el citoplasma se condensa alrededor de cada porción nuclear para formar una nueva célula hija o merozoíto, lo cual rompe su ubicación intracelular para invadir nuevas células hospedadoras. Después de completar uno o más de estos ciclos asexuales, algunos merozoítos se diferencian en gametocitos machos y hembras, iniciando el ciclo de reproducción sexual, lo que se conoce como esporogonia. Los gametocitos maduran y llevan a cabo la fertilización, dando origen a un cigoto. Mientras permanece enquistado, el cigoto se conoce como **ooquiste**. Los esporozoítos formados en el ooquiste se liberan, penetran en las células del hospedador e inician otro ciclo asexual en forma de trofozoítos.

Protozoarios intracelulares con ciclos reproductores sexuales y asexuales, en forma alternada

Dos infecciones por esporozoos son comunes en humanos, paludismo y toxoplasmosis, que en su conjunto afectan a casi una tercera parte de la población mundial y matan o destruyen quizá a millones de recién nacidos y niños cada año. La criptosporidiosis es una tercera infección que sólo en fechas recientes se ha encontrado como causa importante de diarrea, en particular en hospedadores con inmunodepresión.

Causan paludismo, toxoplasmosis y criptosporidiosis

PLASMODIUM

De todas las enfermedades infecciosas, no hay duda de que el paludismo ha causado el mayor daño a un mayor número de personas.

—Laderman, 1975

Parasitología

DEFINICIÓN

Los plasmodios son esporozoos en los cuales se completan los ciclos de reproducción sexual y asexual en hospedadores de diferentes especies. La fase sexual ocurre en el intestino de los mosquitos. Estos artrópodos más tarde transmiten el parásito mientras se alimentan de un hospedador vertebrado. En el interior de los eritrocitos de los vertebrados, el plasmodio se reproduce por medios asexuales; finalmente ocasionará la rotura del eritrocito e invadirá otros eritrocitos no afectados. Este evento produce fiebre periódica y anemia en el hospedador, en un trastorno conocido como paludismo. De las diversas especies de plasmodios, se sabe que cuatro infectan a personas: *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum*.

La fase sexual ocurre en el mosquito y la fase asexual en seres humanos

Cuatro especies infectan a seres humanos

MORFOLOGÍA

La **figura 50-1** muestra la morfología de los plasmodios intraeritrocíticos teñidos. En los frotis teñidos, tres características facilitan la identificación de los plasmodios: cromatina nuclear rojiza, citoplasma azul y pigmento pardo-negruzco de los microorganismos que causan paludismo, también conocido como hemozoína, que consiste en gran medida de un producto de la degradación de hemoglobina, la ferroprotoporfirina IX. Es evidente el cambio en la forma del citoplasma y la división de la cromatina en diferentes etapas del desarrollo del parásito. Los gametocitos pueden diferenciarse de las formas asexuales por su gran tamaño y por la ausencia de división nuclear. Algunos eritrocitos infectados desarrollan invaginaciones de la membrana o complejos cavéola-vesícula, que parecen ser los causantes del aspecto de los puntos o gránulos rosados de Schüffner (véase el texto siguiente).

La morfología del parásito y de los eritrocitos infectados varía con la etapa y con la especie

El aspecto de cada uno de los cuatro parásitos del género *Plasmodium* que infectan a los humanos es lo bastante diferente como para permitir su diferenciación en los frotis teñidos. Los eritrocitos parasitados en infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* son pálidos y están aumentados de tamaño y contienen numerosos puntos de Schüffner. Todas las etapas asexuales (trofozoítos, esquizonte, merozoíto) pueden observarse de manera simultánea. Las células infectadas por *P. ovale* se encuentran alargadas y con frecuencia tienen un aspecto irregular. En infecciones por *P. malariae*, los eritrocitos no

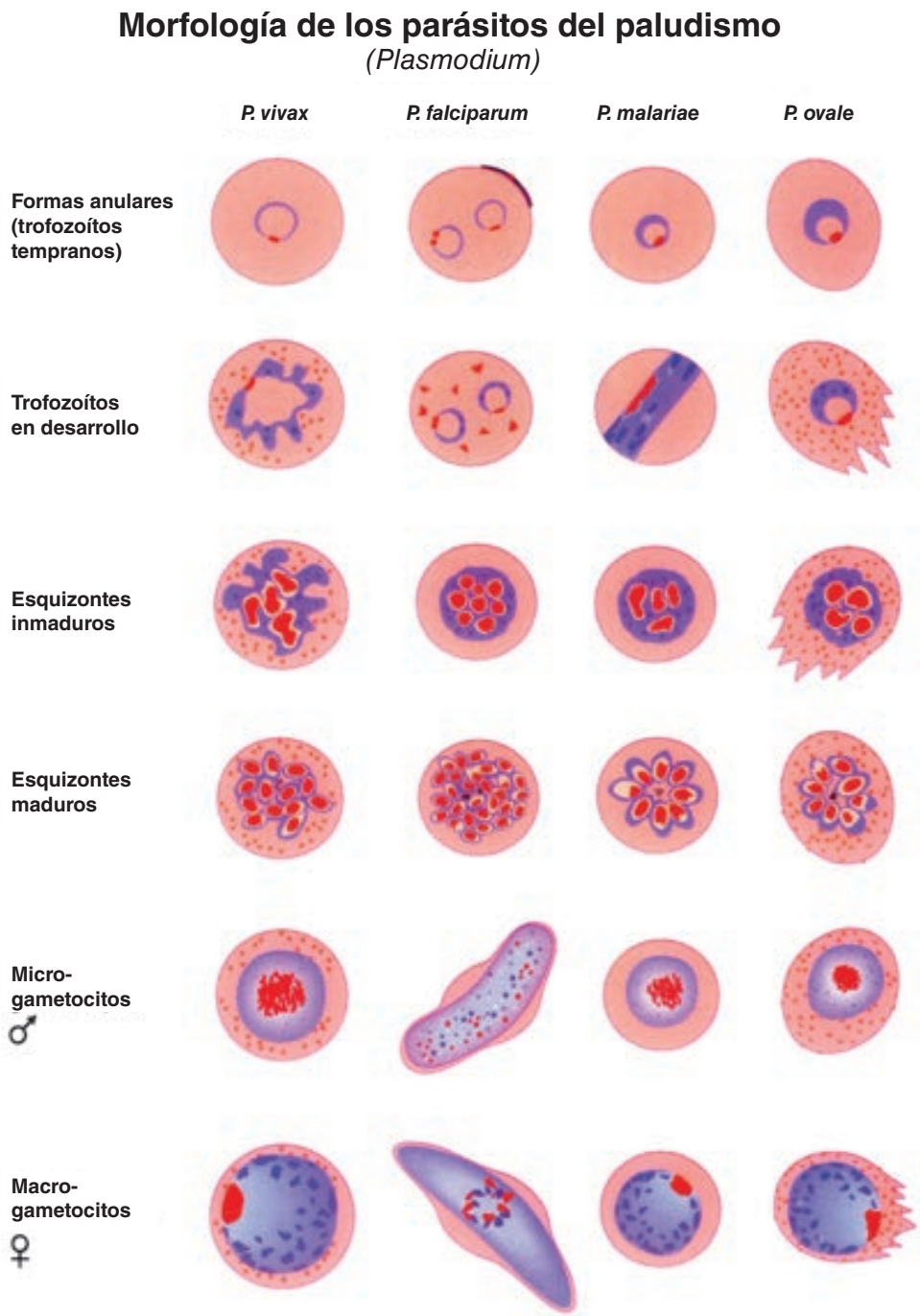


FIGURA 50-1. Ilustración de las etapas eritrocíticas de los parásitos del paludismo. Observe que los trofozoítos y los esquizontes de *Plasmodium falciparum* están presentes en los capilares viscerales más que en la sangre. Los gametocitos hembras son diferentes desde el punto de vista morfológico de los machos. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

están aumentados de tamaño y no contienen gránulos. Los trofozoítos a menudo se presentan como formas "en banda" y los merozoítos están dispuestos en rosetas alrededor de una agrupación de pigmento central. En las infecciones por *P. falciparum*, el anillo es muy pequeño y puede contener dos puntos de cromatina en lugar de uno. A menudo hay más de un parásito por célula y con frecuencia los parásitos se observan en contacto con el borde de la célula. Los gránulos intracitoplásmicos conocidos como puntos de Maurer pueden estar presentes, pero a menudo tienen forma de hendidura y se encuentran en números inferiores que los puntos de Schüffner. Los esquizontes y merozoítos no están presentes en la sangre periférica. Los gametocitos son grandes y tienen forma de banana. En el **cuadro 50-1** se resumen estas características.

Las diferencias morfológicas son el principal medio de diagnóstico

CICLO VITAL DE LOS PARÁSITOS QUE CAUSAN PALUDISMO

La esporogonia, o ciclo sexual, inicia con un mosquito hembra del género *Anopheles* que ingiere gametocitos hembra y macho circu-

CUADRO 50-1 Características diferenciales de las especies de plasmodios

CARACTERÍSTICAS	*P. VIVAX*	*P. OVALE*	*P. MALARIAE*	*P. FALCIPARUM*
Eritrocito				
Aumentado de tamaño, pálido	+	+	–	–
Oval, con fimbrias	–	+	–	–
Puntos de Schüffner	+	+	–	–
Puntos de Maurer	–	–	–	+
Parásito				
Se observan todas las etapas asexuales	+	+	+	–
Formas en banda	–	–	+	–
Infecciones dobles	–	–	–	+
Dobles puntos de cromatina	–	–	–	+
Gametocitos con forma de banana	–	–	–	+

lantes durante la alimentación desde un ser humano con paludismo. En el intestino del mosquito, los gametocitos maduran y se lleva a cabo la fertilización. El cigoto resultante penetra en la pared intestinal del mosquito, se aloja por debajo de la membrana basal y da origen a una vacuola para formar un ooquiste. En el interior de esta estructura, se forman miles de esporozoítos. El quiste aumenta de tamaño y finalmente se rompe, liberando esporozoítos en la cavidad corporal del mosquito. Algunos penetran en las glándulas salivales, volviendo al mosquito infeccioso para los humanos. El tiempo necesario para completar el ciclo en el mosquito varía de 1 a 3 semanas, lo que depende de la especie del insecto, del parásito, así como de la temperatura y humedad ambientales.

El mosquito ingiere gametocitos de la sangre de humanos infectados

Los esporozoítos del ooquiste alcanzan las glándulas salivales del mosquito

Las esquizogonias, que constituyen la forma del ciclo asexual, ocurren en humanos e inician cuando mosquitos *Anopheles* infectados se alimentan de la sangre de otros individuos. Los esporozoítos que se encuentran en las glándulas salivales del mosquito son inyectados a los capilares subcutáneos del humano y circulan en la sangre periférica. Una hora más tarde se fijan a las células hepáticas (hepatocitos) y las invaden, proceso que parece ser mediado por un ligando presente en la cubierta proteínica externa de los esporozoítos (proteína de circunesporozoíto). En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, algunos de los esporozoítos entran en un estado de inactividad justo después de la invasión celular. El resto de los esporozoítos inician una esquizogonia exoeritrocítica, y cada una produce casi 2 000 a 40 000 células hijas o merozoítos. Una o dos semanas más tarde, los hepatocitos infectados se rompen, liberando merozoítos en la circulación general.

Los humanos se infectan por la picadura del mosquito

Una infección rápida de hepatocitos comienza el ciclo asexual en humanos

La fase eritrocítica del paludismo inicia con la unión del merozoíto hepático liberado a un receptor específico en la superficie del eritrocito. Después de su unión, el merozoíto causa la invaginación de la membrana celular y sufre endocitosis con lentitud. El parásito intracelular al inicio tiene el aspecto de un trofozoíto de forma anular, que más tarde se torna más grande, más activo y de forma irregular. En unas cuantas horas ocurre división nuclear, dando origen a esquizontes multinucleados. El citoplasma finalmente se condensa alrededor de cada núcleo del esquizonte para dar origen a un agrupamiento intraeritrocítico de 6 a 24 merozoítos. Cada 48 h (*P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum*) o cada 72 h (*P. malariae*) después de la invasión inicial, se rompen los eritrocitos infectados, liberando merozoítos y se producen las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las células hijas recién liberadas invaden otros eritrocitos, donde en su mayor parte repiten el ciclo asexual. Otras células hijas se transforman en formas sexuales o gametocitos. Estas últimas no producen destrucción del eritrocito y continúan circulando en vasos periféricos hasta que son ingeridas por un mosquito apropiado. Los ciclos asexuales recurrentes continúan, afectando un número cada vez mayor de eritrocitos hasta que por último se desarrolla inmunidad en el hospedador, dando origen a la interrupción del ciclo eritrocítico. Los esporozoítos hepáticos inactivos de *P. vivax* y *P. ovale* sobreviven al ataque inmunitario del hospedador y, después de un periodo de latencia de meses o años, podrían reanudar su multiplicación intrahepática. Esto conduce a una segunda liberación de merozoítos hepáticos y el inicio de otro ciclo eritrocítico, fenómeno conocido como recaída. La **figura 50-2** resume el ciclo vital de los parásitos que causan el paludismo.

El ciclo eritrocítico inicia con la unión de un merozoíto al receptor del eritrocito

Los trofozoítos se multiplican en el eritrocito para formar nuevos merozoítos

En 48 a 72 h se rompen los eritrocitos, liberando merozoítos que infectan a otros eritrocitos

Las formas inactivas intrahepáticas de *P. vivax* y *P. ovale* causan recaídas

FISIOLOGÍA

Los parásitos del género *Plasmodium* difieren de manera significativa en cuanto su capacidad para invadir subgrupos de eritrocitos; *P. vivax* y *P. ovale* atacan sólo células inmaduras (reticulocitos), en tanto que *P. malariae* ataca sólo células envejecidas. Durante la infección con estas especies, no se afecta más de 1 a 2% de la población celular. En cambio, *P. falciparum* invade eritrocitos sin importar la edad y puede producir niveles muy elevados de parasitemia y una enfermedad particularmente grave. En parte, estas diferencias pueden estar relacionadas con variaciones conocidas en los sitios

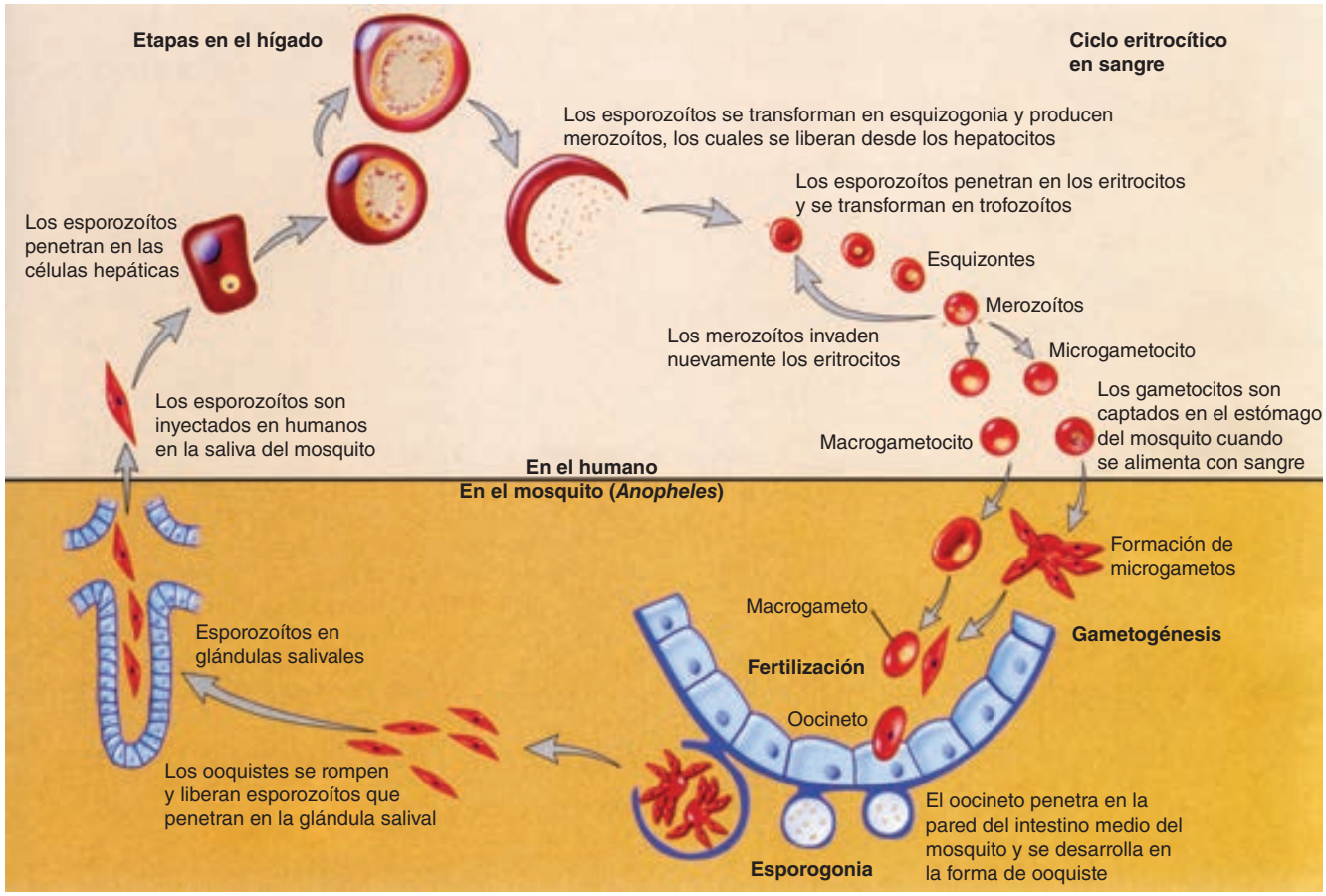

Etapas en el hígado
Ciclo eritrocítico en sangre
Los esporozoítos se transforman en esquizogonia y producen merozoítos, los cuales se liberan desde los hepatocitos
Los esporozoítos penetran en los eritrocitos y se transforman en trofozoítos
Los esporozoítos penetran en las células hepáticas
Esquizontes
Merozoítos
Los merozoítos invaden nuevamente los eritrocitos
Microgametocito
Los esporozoítos son inyectados en humanos en la saliva del mosquito
Los gametocitos son captados en el estómago del mosquito cuando se alimenta con sangre
Macrogametocito
En el humano
En el mosquito (Anopheles)
Formación de microgametos
Macrogameto
Gametogénesis
Esporozoítos en glándulas salivales
Fertilización
Oocineto
Los ooquistes se rompen y liberan esporozoítos que penetran en la glándula salival
El oocineto penetra en la pared del intestino medio del mosquito y se desarrolla en la forma de ooquiste
Esporogonia

FIGURA 50-2. Paludismo. Ciclo vital de *Plasmodium vivax*. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

receptores del eritrocito disponibles para cada parásito individual del género *Plasmodium*. En el caso de *P. vivax*, el sitio está estrechamente relacionado con los antígenos de grupo sanguíneo Duffy (Fy^a y Fy^b). Los individuos negativos para Duffy, quienes constituyen la mayor parte de las personas con ancestros en África occidental, son resistentes al paludismo por *P. vivax*. La sialoglucoproteína eritrocítica, en particular la glucoproteína A, se ha implicado como sitio receptor de *P. falciparum*.

Los parásitos tienen diferentes capacidades para atacar a subgrupos de eritrocitos

El antígeno Duffy eritrocítico y la glucoproteína A son receptores eritrocíticos

Ciertas anomalías eritrocíticas también pueden tener efecto en el parasitismo. La hemoglobina alterada (hemoglobina S) se relaciona con rasgo drepanocítico, el cual limita la intensidad de la parasitemia causada por *P. falciparum* y, por tanto, proporciona una ventaja selectiva a los individuos heterocigotos para el gen de la drepanocitosis. Como consecuencia, el gen de la drepanocitosis, que de otra forma sería desventajoso, es muy común en poblaciones que viven en regiones donde el paludismo es endémico. El crecimiento del parásito parece retardarse en eritrocitos heterocigotos para hemoglobina S (SA) cuando se exponen a condiciones de tensión reducida de oxígeno, como la que se presenta en los capilares viscerales. La drepanocitosis también puede dar origen a eritrocitos no susceptibles a la fagocitosis o al daño directo al parásito. Un efecto protector similar puede ejercerse con las hemoglobinas C, D y E; talasemias y deficiencias de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD) o de cinasa de piridoxal, porque estas anomalías también se encuentran a menudo en regiones endémicas para paludismo. La producción de estas enfermedades puede estar relacionada con incremento en la susceptibilidad de tales eritrocitos a la tensión oxidativa. En la talasemia, la protección está relacionada en parte con la producción de hemoglobina fetal, la cual retarda la maduración de *P. falciparum*, e incrementa la unión de anticuerpos a los antígenos parasitarios modificados (neoantígenos) que se presentan en la superficie de los eritrocitos.

El rasgo drepanocítico limita la intensidad de la infección por *P. falciparum*

Otras hemoglobinopatías también pueden ejercer protección

Una vez que ocurrió la invasión, los parásitos del paludismo pueden inducir varios cambios en la membrana eritrocítica, los cuales incluyen alteración de su concentración de lípidos, modificación de sus propiedades osmóticas e incorporación de neoantígenos parasitarios, lo que da origen a eritrocitos susceptibles al ataque inmunitario. *P. vivax* y *P. ovale* estimulan la producción de complejos cavéola-vesícula, los cuales se visualizan como puntos de Schüffner en frotis teñidos. En infecciones por *P. falciparum* se forman en las superficies de los eritrocitos protuberancias o excrecencias ele-

vadas, densas en la microscopia electrónica; éstos producen una cepa específica, una proteína adhesiva de alto peso molecular (PfEMP1), que media la unión a receptores en el endotelio capilar y vénulas poscapilares del encéfalo, placenta y otros órganos, donde pueden producir obstrucción y microinfartos.

Inducción de cambios en la membrana eritrocítica

La unión al endotelio puede causar microinfartos

Los parásitos de paludismo generan energía por metabolismo anaerobio de la glucosa. Parecen satisfacer sus necesidades proteínicas mediante la degradación de la hemoglobina que se encuentra en el interior de sus vacuolas alimentarias ácidas, dando origen a la formación del pigmento palúdico (hemozoína) que se mencionó antes. Se calcula que en promedio un plasmodio destruye entre 25 y 75% de la hemoglobina en el eritrocito del hospedador. A diferencia de los hospedadores vertebrados, los parásitos del paludismo sintetizan folato *de novo*. Como consecuencia, los antimicrobianos antagonistas del folato, como la pirimetamina, son eficaces contra el paludismo.

Los parásitos del paludismo tienen metabolismo anaerobio y sintetizan su propio folato

CRECIMIENTO EN EL LABORATORIO

En 1976 se logró por primera vez el cultivo continuo *in vitro* de los plasmodios en eritrocitos humanos. En fechas más recientes se logró con éxito el ciclo esporogónico completo *in vitro*, desde un oocineto hasta un esporozoíto. Estos desarrollos proporcionan nuevas oportunidades para el estudio de la biología, inmunología y quimioterapia del paludismo en humanos. El impacto más inmediato de estos avances ha sido la introducción de métodos para valorar la sensibilidad de *P. falciparum* a quimioterapéuticos. Por último, estos fármacos desempeñan funciones decisivas en el desarrollo de vacunas eficaces contra el paludismo.

Paludismo

CÁPSULA CLÍNICA

El paludismo es una enfermedad febril causada por una infección parasitaria de los eritrocitos humanos, que se transmite por la picadura del mosquito. La fiebre se acompaña de cefalea, diaforesis y malestar general y por lo común aparece en episodios paroxísticos que duran horas y recurren durante semanas. Las complicaciones por obstrucción capilar pueden ser letales, en particular en el encéfalo.

EPIDEMIOLOGÍA

El paludismo tiene una distribución mundial entre las latitudes 45° norte y 40° sur, por lo general en altitudes por debajo de 1 800 m. *P. vivax* es la que presenta distribución más amplia de las cuatro especies y junto con el parásito poco común, *P. malariae*, se encuentra principalmente en regiones templadas y subtropicales. *P. falciparum* es el microorganismo dominante en los trópicos. *P. ovale* es poco común y se encuentra principalmente en África.

Distribución en regiones tropicales de todo el mundo

La intensidad de la transmisión del paludismo en una región endémica depende de la densidad y hábitos de alimentación de los mosquitos vectores y de la prevalencia de humanos infectados, quienes actúan como reservorios de los parásitos. En regiones hiperendémicas (áreas donde más de 50% de la población presenta parasitemia), la transmisión suele ser constante y las manifestaciones de la enfermedad son moderadas a causa del desarrollo de inmunidad. La mortalidad está restringida en gran medida a lactantes y adultos no inmunizados que migran hacia estas regiones. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, la transmisión por lo común es intermitente. En esta situación, no se desarrolla una inmunidad fuerte y la población sufre de brotes epidémicos repetidos, a menudo estacionales, cuyo impacto es compartido por personas de todas las edades.

Con estados hiperendémicos se modifican las manifestaciones clínicas

A la fecha, se calcula que 2 000 millones de personas viven en regiones endémicas de paludismo en 103 países pobres de África, Asia, Latinoamérica y Oceanía (**figura 50-3**). Se cree que entre 25 y 50% de estas personas portan el parásito del paludismo en un momento dado. Casi 1 a 3 millones de individuos, sobre todo niños africanos, fallecen cada año de paludismo. Un estudio reciente concluyó que el desarrollo de resistencia a la cloroquina, el fármaco antipalúdico de uso más amplio, ha incrementado la tasa de mortalidad en cuatro a ocho veces. Aunque el paludismo endémico desapareció de EUA hace casi tres decenios, continúan reportándose casos importados, y el surgimiento reciente de paludismo en todo el mundo, combinado con el aumento en las tasas de viajes internacionales, ha incrementado el número de casos en EUA a casi 1 000 por año. Cerca de 45% de pacientes con paludismo importado han adquirido la enfermedad en África, 30% en Asia y 10% en el Caribe o Latinoamérica. Alrededor de 50% de las infecciones recientes afectaron a viajeros estadounidenses: casi 60% de ellos adquirieron la infección en África.

Las manifestaciones clínicas de paludismo por lo común se desarrollan en los seis meses siguientes al arribo de los casos en EUA; sin embargo, 25% de los casos causados por *P. vivax* se retrasan más de este tiempo. Casi 40% de los casos importados y casi todos los casos de muerte relacionados con esta enfermedad han sido causados por *P. falciparum* virulento. La mayor parte de estos casos pudieron haberse prevenido o tratado con éxito. En ocasiones se observa en EUA paludismo congénito en recién nacidos hijos de madres provenientes de regiones donde el paludismo es endémico. Las infecciones transmitidas por transfusión de sangre entera, leucocitos o plaquetas, o bien por trasplantes de órganos, por fortuna son poco comunes en estos países por la mejoría en los procedimientos de detección en los bancos de sangre.

El paludismo mata de 1 a 3 millones de individuos cada año, en su mayor parte niños

Puede desarrollarse paludismo importado algunos meses después de un viaje

Los mosquitos *Anopheles* son capaces de transmitir el paludismo y están presentes en EUA, aunque rara vez lo hacen a partir de un caso importado a individuos que nunca viajaron fuera del país.

PATOGÉNESIS

Como consecuencia de la invasión de los eritrocitos por plasmodios aparecen fiebre, anemia, cambios circulatorios y fenómenos inmunopatológicos que son característicos del paludismo.

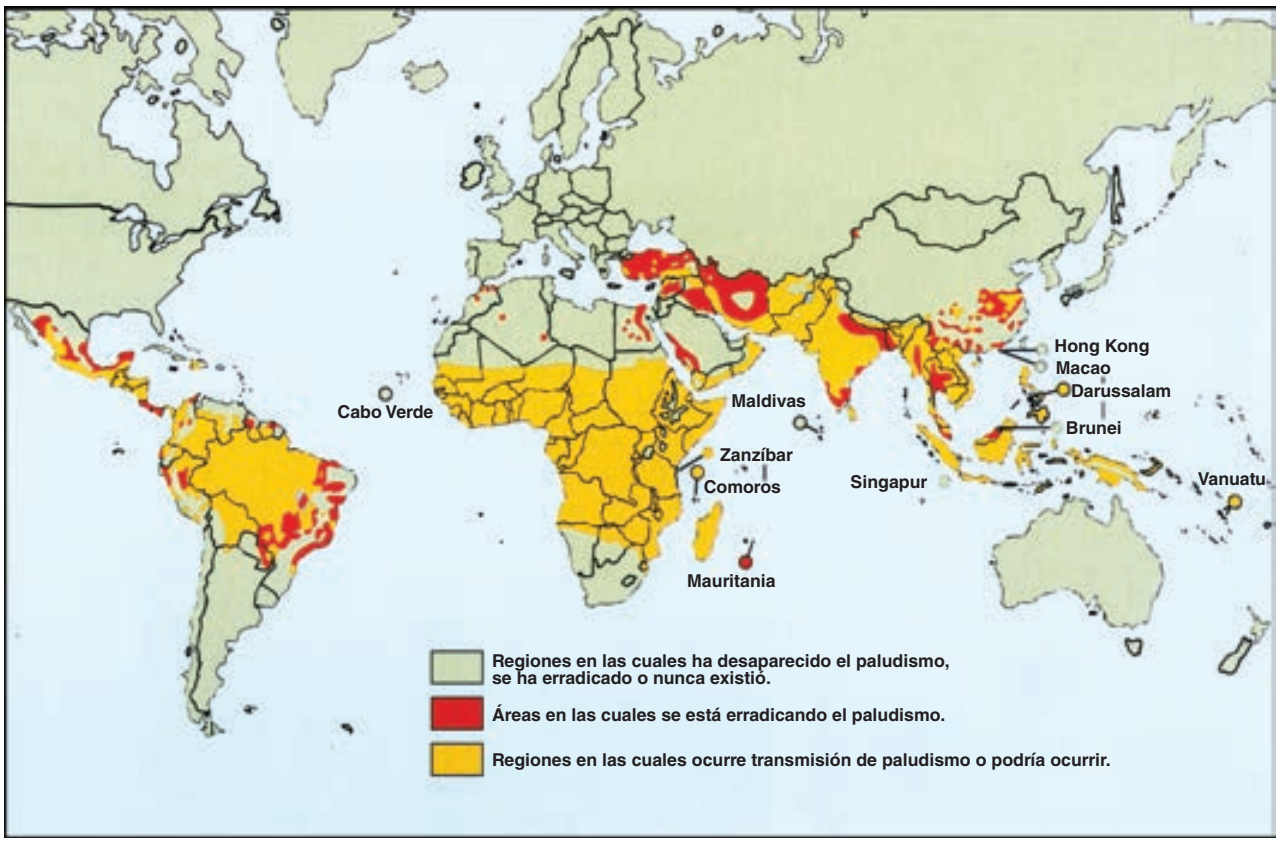


FIGURA 50-3. Distribución geográfica del paludismo. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology.* Nueva York: McGraw-Hill; 2008; datos obtenidos de *World Health Statistics Quarterly*, 41:69, 1988.)

Fiebre

La fiebre es la característica distintiva del paludismo y parece iniciarse por el proceso de rotura de eritrocitos, lo que conduce a la liberación de nuevas generaciones de merozoítos (esporulación). Hasta la fecha, todos los intentos para detectar factores que medien la fiebre han sido poco exitosos. Es posible que los pirógenos derivados de los parásitos se liberen al momento de la esporulación; la fiebre también podría ser consecuencia de la liberación de interleucina-1 (IL-1), de factor de necrosis tumoral (TNF del inglés *tumor necrosis factor*) o ambos a partir de macrófagos que participan en la ingestión de restos de parásitos o eritrocitos. En etapas iniciales del paludismo, los eritrocitos parecen estar infectados con parásitos palúdicos en varias etapas del desarrollo, cada uno con la inducción de esporulación en diferentes momentos. La fiebre resultante es irregular y héctica. Como las temperaturas mayores de 40 °C destruyen a los parásitos maduros, surge una población única y se sincroniza la esporulación, por lo que ocurre la fiebre en paroxismos diferentes a intervalos de 48 horas o, en el caso de *P. malariae*, de 72 horas. Rara vez se observa periodicidad en pacientes que son diagnosticados y tratados con rapidez.

La fiebre está relacionada con rotura de los eritrocitos
La sincronización de la esporulación causa fiebre cíclica

Anemia

Los eritrocitos parasitados sufren fagocitosis por estimulación del sistema reticuloendotelial o son destruidos al momento de la esporulación. En ocasiones, la anemia es desproporcionada con el grado de parasitismo. La depresión de la función de la médula ósea, secuestro de eritrocitos en el bazo agrandado y aceleración en la eliminación de células no parasitadas parecen contribuir a la anemia. La hemólisis intravascular, aunque poco común, puede ocurrir, en particular en paludismo por *P. falciparum*. Cuando la hemólisis es masiva, surge hemoglobinuria que se manifiesta por la producción de orina oscura. Este proceso, combinado con el paludismo, se conoce como **fiebre hemoglobinúrica**.

La destrucción de los eritrocitos sanos y parasitados produce anemia
Puede ocurrir hemólisis intravascular masiva

Cambios circulatorios

Esta fiebre elevada ocasiona vasodilatación significativa. En el paludismo por *P. falciparum*, la vasodilatación ocasiona disminución del volumen sanguíneo circulante eficaz e hipotensión, lo que puede agravarse por otros cambios en los vasos de pequeño calibre y capilares. La intensidad de la parasitemia que *P. falciparum* es capaz de producir y la adhesión de eritrocitos infectados al endotelio de capilares viscerales puede afectar la microcirculación y precipitar hipoxia hística, acidosis láctica e hipoglucemia. Aunque hay afección de todos los tejidos profundos, el encéfalo es el órgano que sufre la afección más intensa (**figura 50-4**).

Disminuye el flujo sanguíneo a órganos vitales

Citocinas

En pacientes con paludismo se encuentra incremento de las concentraciones de IL-1 y TNF. Estas proteínas, que probablemente se

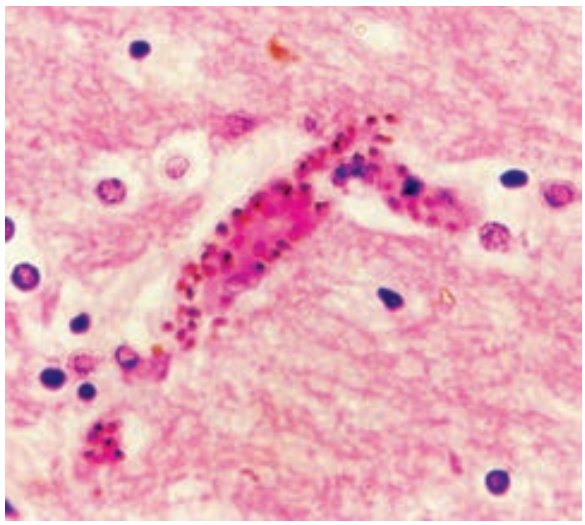


FIGURA 50-4. Paludismo del sistema nervioso central. Este pequeño vaso sanguíneo cerebral está obstruido con muchos eritrocitos parasitados que se han adherido al endotelio. (Reproducida de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

liberan durante la esporulación, son parte esencial de la respuesta inmunitaria del hospedador al paludismo. Al modular los efectos sobre las células endoteliales, macrófagos, monocitos y neutrófilos, desempeñan una función importante en la destrucción del parásito invasor. Sin embargo, las concentraciones de TNF aumentan la densidad del parásito y altas concentraciones parecen ser nocivas. Se ha demostrado que TNF produce regulación ascendente de las moléculas de adhesión endotelial; altas concentraciones podrían precipitar paludismo cerebral al incrementar el secuestro de eritrocitos parasitados por *P. falciparum* en el endotelio vascular cerebral. Las concentraciones excesivas de TNF también pueden precipitar paludismo cerebral al inducir directamente hipoglucemia y acidosis láctica. ::: citocinas, pág. 23

Las elevadas concentraciones de citocinas contribuyen a la lesión

■ Otros fenómenos de la patogenia

La trombocitopenia es común en el paludismo y parece estar relacionada con acumulación en el bazo y por acortamiento en el tiempo de vida de las plaquetas. Pueden participar mecanismos inmunitarios y la invasión parasitaria directa. Puede haber una glomerulonefritis transitoria aguda en el paludismo por *P. falciparum* y enfermedad renal progresiva en el paludismo crónico por *P. malariae*. Estos fenómenos tal vez sean consecuencia de la respuesta inmunitaria del hospedador, con depósito de complejos inmunitarios en el glomérulo.

La trombocitopenia y la nefritis son comunes

INMUNIDAD

Una vez infectado, el hospedador con rapidez desencadena una respuesta inmunitaria específica contra la especie y cepa, lo que por lo común limita la multiplicación del parásito con manifestaciones clínicas moderadas de la enfermedad sin eliminar la infección, fenómeno conocido como **premunición**. Esto se continúa con un periodo prolongado de recuperación con exacerbaciones recurrentes tanto en síntomas como en el número de los parásitos eritrocíticos. Con el tiempo, estas recurrencias se tornan menos graves y menos frecuentes y finalmente se detienen por completo.

La respuesta inmunitaria inicial limita la multiplicación de parásitos, pero no elimina la infección (premunición)

Se desconocen los mecanismos exactos que participan en esta recuperación. Se sabe que la recuperación del paludismo en simios y probablemente en humanos requiere la presencia de linfocitos T y B. Es probable que los linfocitos T actúen parcialmente a través de sus efectos auxiliadores sobre la producción de anticuerpos. Algunos autores han sugerido que tienen participación directa a través de la producción de linfocinas al estimular las células efectoras para la liberación de factores inespecíficos capaces de inhibir la multiplicación en el interior del eritrocito. Los linfocitos B inician la producción de anticuerpos contra el plasmodio, que son específicos contra la etapa y la cepa, en las primeras dos semanas de la parasitemia. Al lograr altas concentraciones de anticuerpos, el número de parásitos circulantes disminuye. La poca frecuencia con la que ocurre el paludismo en lactantes jóvenes se ha atribuido al paso transplacentario de tales anticuerpos. Se desconoce si son letales en forma directa, si actúan como agentes de opsonización o si bloquean la invasión de eritrocitos por el merozoíto.

Es importante la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos

En el paludismo de simios, el parásito puede sufrir variación antigénica y escapar a los efectos represores de los anticuerpos. Esta variación antigénica produce ciclos de recaída de la parasitemia, con producción final de anticuerpos específicos para todas las variantes y curación. Parece probable que ocurran cambios similares en seres humanos, lo que ocasionará la desaparición en algún momento de los parásitos eritrocíticos. *P. falciparum* y *P. malariae* no tienen formas hepáticas persistentes, lo que da origen a la curación. Con *P. falciparum* la enfermedad por lo común no excede un año, pero con *P. malariae* la infección eritrocítica puede ser extremadamente persistente; incluso existe un caso con 53 años de evolución. Aún se desconoce cómo los parásitos eritrocíticos circulan en cantidades demasiado pequeñas para que sean detectadas en los estudios hematológicos sistemáticos, cuando escapan de la destrucción inmunitaria. En el paludismo de simios, que está estrechamente relacionada, la esplenectomía produce curación rápida, lo que sugiere que los linfocitos T supresores en el bazo pueden desempeñar una función protectora para los parásitos. En la infección por *P. vivax* y *P. ovale*, pueden surgir infecciones hepáticas latentes por la eliminación de merozoítos frescos en el torrente sanguíneo después de la desaparición de las formas eritrocíticas. Este fenómeno se conoce como **recaída** y es capaz de mantener la infección por 3 a 5 años.

La variación antigénica podría participar en la persistencia de la infección

Los linfocitos T supresores en el bazo pueden proteger a los parásitos

Paludismo: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El periodo de incubación entre la picadura del mosquito y el inicio de la enfermedad es de casi dos semanas. Con *P. malariae* y con cepas de *P. vivax*, en climas templados este periodo a menudo es

más prolongado. Los individuos que contraen paludismo mientras toman supresores antipalúdicos podrían no experimentar la enfermedad por varios meses. En EUA, el intervalo desde la entrada al país y el inicio de la enfermedad excede un mes en 25% de las infecciones por *P. falciparum* y seis meses en una proporción similar de casos por *P. vivax*.

El periodo de incubación se prolonga por el uso de fármacos supresores

Las manifestaciones clínicas de paludismo varían con la especie de plasmodio, pero por lo común incluyen fiebre, escalofrío, esplenomegalia y anemia. La característica distintiva de la enfermedad es el paroxismo palúdico. Estas manifestaciones inician con la "etapa fría", que persiste por 20 a 60 minutos. Durante este periodo, el paciente experimenta escalofríos continuos y siente frío. Con el incremento de la temperatura corporal, se interrumpen los escalofríos y comienza la vasodilatación, marcando el comienzo de la "etapa caliente". La temperatura continúa elevándose por 3 a 8 h, alcanza un máximo de 40 a 41.7 °C y más tarde inicia su descenso. La "etapa húmeda" consiste en disminución de la fiebre y diaforesis profusa. Deja al paciente exhausto pero en buen estado general hasta el inicio del siguiente paroxismo.

Paroxismo palúdico: etapas fría, caliente y húmeda

Los paroxismos típicos aparecen en primer lugar en la segunda o tercera semana de fiebre, cuando la esporulación del parásito se sincroniza. En el paludismo por *P. falciparum* podría nunca ocurrir la sincronización, y la fiebre puede ser impredecible y héctica. El primer ataque a menudo es intenso y puede persistir por semanas en el paciente no tratado. Después, el paroxismo se torna menos regular, menos frecuente y menos grave. Finalmente se interrumpen los síntomas con la desaparición del parásito de la sangre.

Los paroxismos típicos ocurren después de dos a tres semanas, cuando se sincroniza la esporulación

En la infección por *P. falciparum*, el bloqueo capilar puede ocasionar varias complicaciones graves. Cuando hay afección del sistema nervioso central (paludismo cerebral), el paciente puede desarrollar delirio, convulsiones, parálisis, coma y muerte rápida. La insuficiencia pulmonar aguda con frecuencia acompaña al paludismo cerebral y causa la muerte de casi 80% de los individuos afectados. Cuando hay afección de los capilares esplácnicos, el paciente puede experimentar vómito, dolor abdominal y diarrea con o sin evacuaciones sanguinolentas. En la enfermedad grave también son comunes la ictericia e insuficiencia renal aguda. Estos síndromes perniciosos por lo general aparecen cuando la intensidad de la parasitemia excede de 100 000 microorganismos/mm^3 de sangre. La mayor parte de las muertes ocurren en un lapso de tres días.

El paludismo cerebral por *P. falciparum* a menudo es letal

DIAGNÓSTICO

Cabe demostrar la presencia de parásitos de paludismo en frotis teñidos de sangre periférica en prácticamente todo paciente con síntomas. Por lo común se utiliza sangre venosa o capilar para los frotis grueso y delgado, los cuales se preparan con tinciones de Wright o Giemsa y se examinan en búsqueda de parásitos eritrocíticos. Los frotis gruesos, en los cuales se destruyen los eritrocitos con agua antes de iniciar la tinción, concentran los parásitos y permiten la detección de parasitemias muy leves; sin embargo, podría ser necesario obtener varias muestras antes de observar los parásitos. En los frotis gruesos hay numerosos artefactos y la interpretación correcta requiere de experiencia. La diferenciación morfológica entre las cuatro especies de plasmodios permite que se establezca el tipo de plasmodio en el frotis teñido cuando el observador tiene suficiente experiencia.

Los parásitos se detectan en frotis de sangre gruesos y delgados

Se han realizado varios intentos para mejorar los estándares de los frotis gruesos y delgados. Un procedimiento incluye la tinción con naranja de acridina de parásitos centrifugados en tubos en la capa de leucocitos cuantificados (QBC, *quantitative buffy coats*). Aunque es costosa, esto requiere de un microscopio de fluorescencia y permite establecer la especie del parásito de manera menos fiable; es rápido y fácil de utilizar, lo que lo hace atractivo para los laboratorios que sólo en ocasiones son llamados para identificar a pacientes con paludismo. Hoy en día se dispone de procedimientos de detección de antígenos simples, con el uso de tarjetas específicas. La prueba utilizada más a menudo detecta una proteína (HRP2) excretada por *P. falciparum* en unos cuantos minutos. La prueba puede realizarse en el sitio donde se encuentra el paciente y tiene una sensibilidad superior a 95%. Una segunda prueba rápida detecta deshidrogenasa de lactato del parásito y, a diferencia de la prueba antes mencionada, puede distinguir entre *P. falciparum* y *P. vivax*.

Las pruebas serológicas para paludismo se ofrecen en unos pocos laboratorios de referencia, pero se utilizan principalmente con fines epidemiológicos. En ocasiones son útiles para establecer la especie del parásito y para detectar infecciones ocultas. La secuenciación completa del genoma del paludismo que se ha logrado en fechas recientes ocasionará la aparición de nuevos métodos para el diagnóstico.

Se cuenta con métodos como la tinción con naranja de acridina y otros métodos de detección rápida

TRATAMIENTO

Las indicaciones para tratamiento dependen de dos factores. En primer lugar se encuentra la especie infectante de plasmodio y en segundo lugar el estado inmunitario del individuo afectado. El paludismo por *P. falciparum* es potencialmente letal en individuos no inmunizados, por ejemplo, nuevos inmigrantes o viajeros a regiones donde es endémico el paludismo y en habitantes de zonas endémicas inmunodeprimidos, como mujeres embarazadas. Estos individuos deben recibir tratamiento urgente.

El tratamiento completo del paludismo requiere la destrucción de las tres formas parasitarias: esquizonte eritrocítico, esquizonte hepático y gametocito eritrocítico. Con el primero se termina el ataque clínico, con el segundo se evita la recaída y con el tercero se torna al paciente no infeccioso para el mosquito *Anopheles*, con lo que se rompe el ciclo de transmisión. Por desgracia, ningún fármaco aislado cumple con los tres objetivos. El **cuadro 50-2** muestra la estrategia de quimioterapia.

Es necesario destruir todas las formas del parásito

Terminación del ataque agudo

Varios fármacos pueden destruir parásitos eritrocíticos asexuados. La cloroquina es una 4-aminoquinolina y ha sido el fármaco más utilizado. Actúa al inhibir la degradación de hemoglobina, con lo que se limita la disponibilidad de los aminoácidos necesarios para su crecimiento. Se ha sugerido que la naturaleza básica débil de la

CUADRO 50-2 Quimioterapia del paludismo

ETAPA DEL PARÁSITO	OBJETIVO CLÍNICO	FÁRMACO
Esquizonte eritrocítico	Tratamiento del ataque clínico:	
	Todas las especies	Cloroquina
	CFRM	Quinina, antifolatos, sulfonamidas, artemisinina (depende de la región)
	Supresión del ataque clínico:	
	Todas las especies	Cloroquina
	CRFM	Antifolatos, sulfonamidas (depende de la región)
Gametocito eritrocítico	Prevención de la transmisión:	
	Recaída de paludismo	Cloroquina
	Paludismo por *P. falciparum*	Primaquina, artemisinina
Esquizonte hepático	Curación radical:	
	Recaída de paludismo	Primaquina
	Paludismo por *P. falciparum*	Ninguno necesario

CRFM: *Chloroquine-resistant falciparum malaria* (paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina).

cloroquina también incrementa el pH de las vacuolas de alimentación del parásito, con lo que inhibe sus proteasas ácidas y su eficacia. Cuando se introdujo originalmente, tuvo eficacia con rapidez contra las cuatro especies de plasmodios y, en las dosis utilizadas, estaba prácticamente exenta de efectos secundarios graves. Sin embargo, las cepas resistentes a la cloroquina de *P. falciparum* tienen distribución amplia en África y en el sudeste asiático; se encuentran con menos frecuencia en otras regiones de Asia y de Centroamérica y Sudamérica.

Otros fármacos esquizonticidas incluyen quinina/quinidina, combinaciones de antifolatos-sulfonamidas, mefloquina, halofantrina y artemisininas. Por desgracia, la resistencia a todos estos fármacos se está incrementando. Las artemisininas son singulares en cuanto a su capacidad para reducir la transmisión al evitar el desarrollo de gametocitos.

La cloroquina inhibe la degradación de hemoglobina por el parásito

Las artemisininas evitan el desarrollo del gametocito

Las cepas de *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax* (con excepción de algunas adquiridas en el sur del Pacífico y Sudamérica) permanecen sensibles a la cloroquina y pueden tratarse con este fármaco. Las infecciones por *P. vivax* adquiridas en Nueva Guinea y Sumatra deben considerarse resistentes a la cloroquina y se tratan con mefloquina sola o en combinación con otros fármacos. *P. falciparum* ha presentado resistencia variable a todos los grupos farmacológicos, lo que incluye los compuestos de artemisinina.

Hoy en día es frecuente la resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina y a otros fármacos

Existe un consenso creciente de que las formas más eficaces de reducir el desarrollo adicional de cepas resistentes a fármacos de *P. falciparum* es utilizar una de las artemisininas en combinación con quinina/quinidina, compuestos de antifolato-sulfonamidas, mefloquina o halofantrina.

Puede ser necesario el tratamiento combinado

Curación radical

En las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, persisten los esquizontes hepáticos y deben ser destruidos para evitar la resiembra de eritrocitos circulantes con la recaída consecuente. La primaquina es una 8-aminoquinolina que se utiliza con este fin. Algunas infecciones por *P. vivax* adquiridas en el sudeste asiático y en Nueva Guinea presentan fracaso terapéutico inicial a causa de su resistencia relativa a las 8-aminoquinolinas. La repetición del tratamiento con dosis más grandes de primaquina suele tener éxito. Por desgracia, la primaquina puede inducir hemólisis en pacientes con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Las personas con ancestros provenientes de Asia, África y el Mediterráneo deben ser estudiadas en busca de esta anomalía antes de iniciar el tratamiento. La cloroquina destruye los gametocitos de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, pero no los de *P. falciparum*. Sin embargo, la primaquina y las artemisininas son eficaces para esta última especie.

La primaquina se utiliza para destruir esquizontes hepáticos de *P. vivax* y *P. ovale*

PREVENCIÓN

Protección personal

En regiones endémicas, el contacto con el mosquito puede reducirse con el uso de mosquiteros caseros, bombas de insecticida en las habitaciones o mosquiteros impregnados con insecticida alrededor de las camas. Aquellos que deben permanecer en exteriores desde el ocaso hasta el amanecer, periodo en el cual se alimentan los mosquitos, deben aplicarse repelentes de insectos y utilizar ropa con manga larga y pantalones. Además, es posible suprimir las manifestaciones clínicas de la infección, si éstas ocurren, con la dosificación semanal de cloroquina. En regiones donde son comunes las cepas resistentes a la cloroquina, debe usarse un esquizonticida alterno; por lo común se prefiere mefloquina o doxiciclina. La pirimetamina es un antifolato que puede tomarse en combinación con sulfonamidas. Sin embargo, el uso de esta combinación en ocasiones se acompaña de efectos secundarios graves, de forma que se recomienda sólo cuando hay cepas resistentes a mefloquina y doxiciclina en el área y sólo para individuos que residen en zonas con transmisión intensa por periodos prolongados. Al salir de una región endémica es necesario erradicar los parásitos hepáticos residuales con la administración de primaquina antes de interrumpir el tratamiento supresor.

Protección contra el mosquito con mosquiteros y repelentes

La quimioprofilaxis debe tomar en consideración las resistencias en la región

General

Las medidas para control del paludismo se han dirigido a reducir el número de personas infectadas y a mantener las poblaciones de mosquitos por debajo del nivel crítico necesario para sostener la transmisión de la enfermedad. Estas técnicas incluyen las mencionadas antes, el tratamiento de pacientes con fiebre con fármacos antipalúdicos eficaces, alteración física o química de las zonas donde ocurre la reproducción del mosquito y el uso de insecticidas con efecto residual. Un programa internacional de cooperación dirigido a la erradicación del paludismo ocasionó una reducción notable en la incidencia de la enfermedad entre 1956 y 1968. Sin embargo, no se logró la erradicación porque los mosquitos se volvieron resistentes a algunos de los agentes químicos utilizados; hoy en día el paludismo aún infecta a 200 a 300 millones de habitantes de África, Latinoamérica y Asia. África tropical sola tiene casi 100 millones de individuos afectados y la mayor parte de 1 a 3 millones de defunciones que ocurren cada año son consecuencia de esta enfermedad. La esperanza a largo plazo para el progreso en estas regiones depende del desarrollo de nuevas tecnologías.

Reducir los reservorios humanos y erradicar a los mosquitos

Han fracasado los intentos de erradicación

Vacunas

En el último decenio se han producido tres avances con la esperanza de que por primera vez la ciencia médica cuente con una vacuna eficaz contra el paludismo. El establecimiento de un sistema de cultivo continuo *in vitro* proporcionó las grandes cantidades del parásito necesarias para el análisis antigénico. El desarrollo de la técnica de hibridomas permitió la preparación de anticuerpos monoclonales, con lo cual fue posible la identificación de los antígenos causantes de la inmunidad protectora. Por último, los procedimientos de DNA recombinante permitieron a los científicos clonar y secuenciar los genes que codifican a tales antígenos, lo que permitió establecer la estructura de aminoácidos e identificar la secuencia adecuada de péptidos para el desarrollo de vacunas. En 2008, numerosos estudios de regiones en África endémicas para *P. falciparum* reportaron mayor eficacia (reducción de 50% o más en la enfermedad clínica) con el uso de una nueva vacuna en lactantes y niños pequeños. Esta vacuna consiste en fragmentos de proteína de la superficie externa de *P. falciparum*, fusionada con proteínas de virus de la hepatitis B, en combinación con un adyuvante inmunitario. Continúan los estudios, con el desarrollo de nuevos adyuvantes que serán incluso más potentes. Se espera que esto conduzca a estrategias de vacunación que son muy necesarias en los países en vías de desarrollo.

Las vacunas de subunidades fusionadas con proteínas de hepatitis B han mostrado ser promisorias

TOXOPLASMA GONDII

Parasitología

Al igual que los plasmodios, *Toxoplasma gondii*, la causa de la toxoplasmosis, es un esporozoo intracelular obligado. Difiere de *Plasmodium* en que sus ciclos reproductores sexuales y asexuales ocurren en el tubo digestivo de felinos, el hospedador definitivo. La enfermedad se transmite de una especie de hospedador a otra mediante la ingestión de ooquistes eliminados en las heces de los felinos infectados.

Ciclos sexuales y asexuales en felinos

Tres formas de enfermedad en humanos

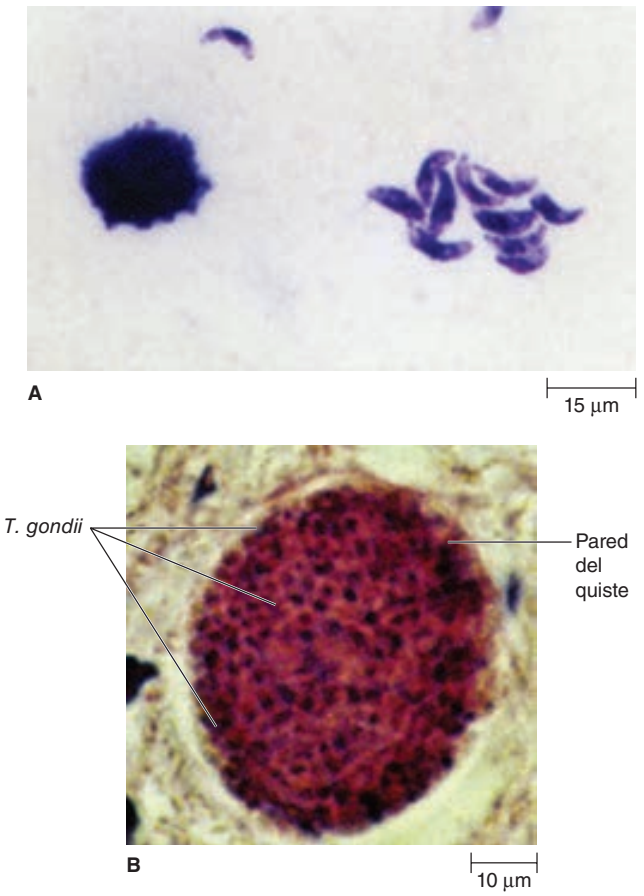


FIGURA 50-5. ***Toxoplasma gondii*. A.** Formas de trofozoítos invasores. **B.** Quiste en los tejidos. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

MORFOLOGÍA

Nicolle y Marceaux identificaron por primera vez *T. gondii* en *Ctenodactylus gondii*, un roedor africano, en 1908. El nombre de este protozoario se deriva del griego *toxo* (arco), lo que hace referencia a su forma característica. Todas las cepas del parásito parecen tener relación antigénica estrecha. Las principales formas morfológicas del parásito son ooquiste, trofozoíto y quiste hístico (**figura 50-5**).

Diseminación a los humanos a partir de felinos por vía fecal-oral

Los quistes hísticos se destruyen por cocción y por congelamiento-descongelamiento

Ooquiste

El ooquiste tiene forma ovoide, mide 10 a 12 µm de diámetro y posee una pared gruesa que lo hace resistente a la mayor parte de los factores ambientales. Puede ser destruido a temperaturas superiores a 66 °C y por la acción de compuestos químicos como yodo y

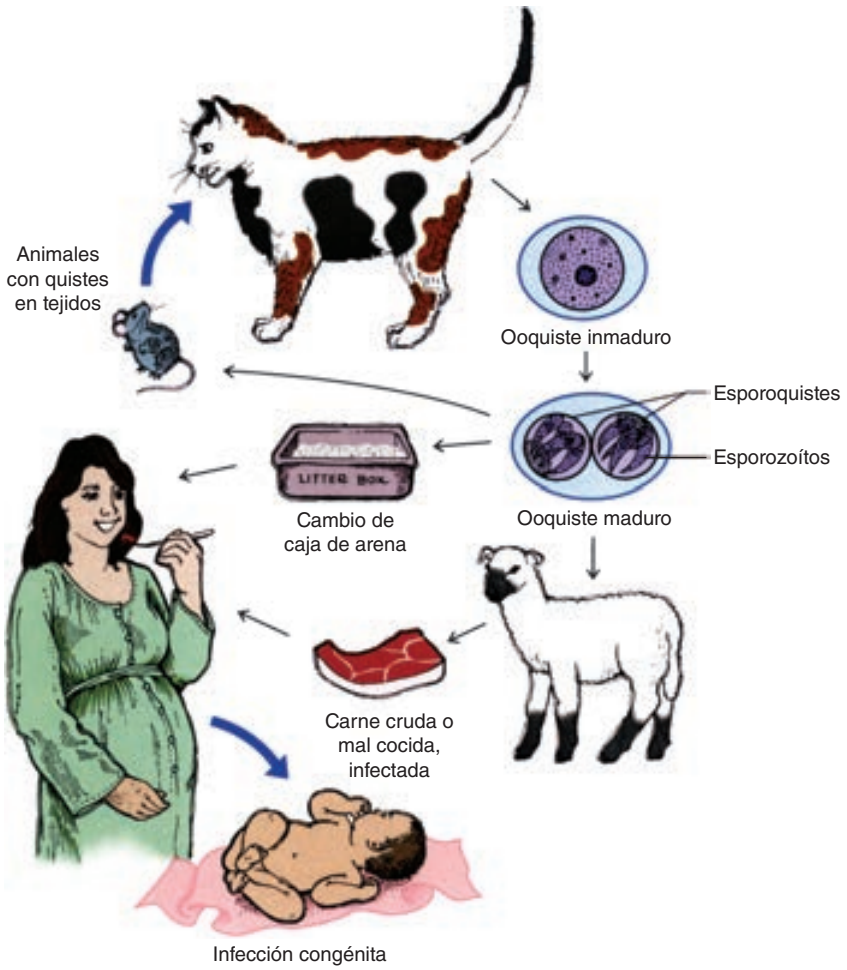


FIGURA 50-6. Toxoplasmosis. El ciclo vital de *Toxoplasma gondii* muestra ooquistes en heces de gato, o quistes de carne mal cocida, que son fuentes de infección para seres humanos y para otros animales. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

formol. En su forma inmadura, el centro del quiste carece de estructura interna. Con la maduración aparecen dos esporoquistes y más tarde pueden identificarse cuatro esporozoítos en cada esporoquiste. No ocurre esporulación a temperaturas inferiores a 4 °C o mayores de 37 °C. Esta forma es la que participa en la diseminación del parásito de un felino a otro animal homeotermo por vía fecal-oral.

■ Taquizoíto (trofozoíto)

El término "trofozoíto" se utiliza en su sentido más amplio para referirse a las formas proliferativas asexuales que participan en la invasión celular y la enfermedad clínica. En diferentes etapas del ciclo asexual recibe diversos nombres, lo que incluye merozoíto y taquizoíto. Tiene forma semilunar o de arco y mide 3 a 7 µm y puede invadir todos los tipos de células nucleares. Los taquizoítos son microorganismos intracelulares obligados, pero pueden sobrevivir fuera de las células en diversos líquidos corporales por periodos de horas o días. Sin embargo, no sobreviven a la actividad digestiva del estómago y por tanto no son infecciosos por ingestión.

■ Quistes hísticos

Los quistes miden 10 a 200 µm de diámetro. Los organismos que contienen, conocidos como bradizoítos, son similares a los taquizoítos, pero son más pequeños y se dividen con mayor lentitud. Los quistes hísticos son resistentes a las enzimas digestivas y, al igual que los ooquistes, son infecciosos para los animales que los ingieren. Sobreviven en temperaturas de refrigeración normal, pero pueden ser destruidos por congelamiento y descongelamiento y mediante las temperaturas habituales de cocción.

CICLO VITAL (FIGURA 50-6)

■ Hospedador definitivo

La reproducción sexual de *T. gondii* ocurre sólo en el tubo digestivo de felinos, más a menudo en gatos domésticos. Los parásitos ingeridos penetran a través de las células del epitelio del íleon por mecanismos que aún no se han definido por completo. En el interior de las células, los trofozoítos residen en una vacuola limitada por una membrana y se transforman en esquizogonia. Con la rotura celular, se liberan merozoítos, los cuales infectan las células epiteliales adyacentes y más tarde repiten otro ciclo asexual o finalmente se diferencian en gametocitos, con lo que se inicia la reproducción sexual. La fusión de los gametos macho y hembra maduros ocasiona la formación de un ooquiste oval, de pared gruesa, que más tarde se elimina en las heces. En la infección típica, se liberan millones de estas estructuras al día durante una a tres semanas. El ooquiste es inma-

duro al momento de la diseminación y debe completar su esporulación en el ambiente externo. En este proceso, en cada ooquiste se desarrollan dos esporoquistes, cada uno con cuatro esporozoítos. El tiempo necesario para la esporulación varía de un día a tres semanas, lo que depende de la temperatura y humedad ambientales. Una vez maduro, el ooquiste resistente permanece viable e infeccioso por muchos años en la tierra.

Infección de las células ileales del gato
La fusión de gametos origina la formación de ooquistes, los cuales se eliminan en las heces
El proceso de esporulación ocurre en el ambiente externo

Hospedadores intermedios

Después de la ingestión por un animal homeotermo susceptible, los esporozoítos se liberan del ooquiste roto y penetran en los macrófagos. En estas células, se transportan a través del sistema linfohematógeno a todos los aparatos orgánicos. La persistencia continua de esquizogonias intracelulares da origen a la rotura del macrófago y liberación de nuevos parásitos, los cuales pueden invadir células adyacentes nucleadas del hospedador y continúan con el ciclo asexual. Con el desarrollo de la inmunidad del hospedador, muchos de estos parásitos son destruidos. En las células de ciertos órganos, en particular tejido encefálico, corazón y músculo estriado, los trofozoítos producen una membrana que los rodea y los protege: en el interior del quiste continúa la multiplicación a un paso mucho más lento. Por último, se producen quistes que miden hasta 200 µm de diámetro y que contienen más de 1 000 organismos. Estos quistes persisten intactos a lo largo de la vida del hospedador o hasta que se rompen, lo que produce recaída parasitológica. Si son ingeridos por un carnívoro, sobreviven a la acción de las enzimas digestivas e inician la infección en un nuevo hospedador.

Los ooquistes maduros infectan a los hospedadores por ingestión oral
Los esporozoítos liberados invaden a los macrófagos
Se desarrollan quistes que pueden persistir a lo largo de la vida del hospedador

Toxoplasmosis

CÁPSULA CLÍNICA

Toxoplasma puede infectar la mayor parte de animales homeotermos, tanto domésticos como silvestres y de esta forma es el parásito más cosmopolita. Casi 50% de la población de seres humanos de Estados Unidos ha sido infectada. En la mayoría de las personas la infección es crónica, asintomática y cede en forma espontánea. La enfermedad clínica se manifiesta en tres formas principales: 1) linfadenopatía afebril que cede en forma espontánea, 2) infección muy letal en individuos con inmunodepresión y 3) infección congénita en recién nacidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia y distribución

La toxoplasmosis ocurre en casi todos los mamíferos y en muchas aves. Las infecciones en humanos se encuentran en todo el mundo; en general, la incidencia es más elevada en los trópicos y menor en regiones frías o áridas. En EUA la prevalencia de evidencia serológica positiva por la enfermedad se incrementa con la edad. Hacia la edad adulta, casi 50% de todos los estadounidenses presentan anticuerpos circulantes contra *T. gondii*.

Distribución mundial en mamíferos y aves

Transmisión

Se sabe que los humanos pueden adquirir la toxoplasmosis en diversas formas, aunque los datos con respecto a su frecuencia relativa son escasos y contradictorios. Es probable que la vía de transmisión sea diferente de una población a otra, y tal vez de edad a edad, dentro de una región dada. Los mecanismos de transmisión más importantes de la toxoplasmosis se revisan a continuación.

Ingestión de ooquistes

Los individuos a quienes les desagradan los felinos tienden a creer que los depósitos de ooquistes en las heces de gatos con la ingestión inadvertida subsiguiente por el propietario del gato son la forma más común en la cual los seres humanos adquieren esta importante infección. Se han reportado brotes epidémicos de toxoplasmosis relacionados con exposición a gatos infectados. Por desgracia, los datos de estudios relacionados con la frecuencia de exposición de felinos y la prevalencia de pruebas serológicas positivas son contradictorios. Los gatos con infección aguda eliminan ooquistes por unas cuantas semanas. No obstante, se ha demostrado que los felinos con infección crónica en ocasiones pueden presentar cuadros repetidos de eliminación de ooquistes; los estudios de prevalencia han demostrado que 1% de los gatos domésticos eliminan ooquistes en algún momento. El gran número de estas estructuras eliminadas durante la diseminación activa y su supervivencia prolongada en el ambiente externo incrementan en gran medida la posibilidad de transmisión. En riesgo particular se encuentran los niños en sitios de juego, quienes pueden estar en contacto estrecho con áreas que probablemente estén contaminadas con heces del gato y los adultos responsables de cambiar la arena de las cajas de desecho de los gatos. Es posible que los insectos puedan transferir por medios mecánicos ooquistes a los alimentos humanos.

Incremento del riesgo en niños por el contacto estrecho con áreas contaminadas

Ingestión de quistes hísticos

Con frecuencia se ha demostrado la presencia de quistes hísticos en carne producida para consumo humano. Son más comunes en la de puerco (25%) y en la de ovejas (10%) y menos en la carne de res y pollo (menos de 1%). Aunque tales quistes suelen destruirse a las temperaturas de cocción habituales (carne bien cocida), numerosa información epidemiológica vincula la manipulación o ingestión de carne cruda o mal cocida con modificaciones serológicas y, en ocasiones, con evidencia clínica de la enfermedad. Estos datos contradictorios se encontraron en un estudio en la India que demostró que no existía diferencia entre los individuos que consumían carne

y los vegetarianos en cuanto a la incidencia de pruebas serológicas positivas.
Quistes presentes en la carne

Infección congénita

Casi una de cada 500 mujeres embarazadas adquiere toxoplasmosis aguda, de las cuales casi 10 a 20% presentan síntomas. Sin importar el estado clínico de la madre infectada, el parásito afecta al feto en 33 a 50% de todos los casos de infección materna aguda. El riesgo de transmisión transplacentaria es independiente de la gravedad clínica de la enfermedad en la madre, pero se correlaciona con la etapa de la gestación en la cual tuvo la exposición. Ocurre afección fetal en 17% de las mujeres en el primer trimestre y 65% en el tercer trimestre al momento de adquirir la infección; por el contrario, las infecciones fetales adquiridas con anterioridad tienen más probabilidades de ser graves. En términos generales, 20% de los fetos experimentan consecuencias graves; una proporción similar desarrolla enfermedad leve. El resto permanecen asintomáticos.
La transmisión transplacentaria es más elevada en el tercer trimestre

Diversos

Además de causar infecciones congénitas, los trofozoítos producen la transmisión de la enfermedad en diversas circunstancias, lo que incluye accidentes de laboratorio, trasplantes de órganos y transfusiones de sangre entera y de leucocitos. Los trofozoítos pueden sobrevivir por varias horas en líquidos corporales o exudados de seres humanos con infección aguda y, por tanto, es posible que ocurra la infección después del contacto con dichos materiales.
Se transmite por transfusión y por trasplante de órganos

PATOGENIA E INMUNIDAD

En la infección primaria, la proliferación de trofozoítos ocasiona la muerte de las células del hospedador infectadas, estimulación de una reacción inflamatoria mononuclear y una respuesta de IgA secretora específica contra el parásito. En hospedadores con inmunodepresión, continúa la proliferación rápida del microorganismo, produciendo numerosos focos diseminados de necrosis hística. Las consecuencias son más graves en órganos como el cerebro, donde es limitada la posibilidad de regeneración celular.
Diseminación en individuos con inmunodepresión

Sin embargo, en hospedadores sanos, la infección aguda se controla con rapidez por el desarrollo de inmunidad humoral y celular. Se destruyen los parásitos extracelulares, se dificulta la multiplicación intracelular y se forman quistes. Con la excepción de la lisis de parásitos extracelulares por anticuerpos y complemento, la inmunidad celular parece desempeñar la función principal en este proceso, que es mediada en parte por IL-2, interferón-α y linfocitos T citotóxicos. La inmunidad parece ser de por vida, tal vez por la supervivencia del parásito en los quistes hísticos. Los quistes, que se encuentran más a menudo en tejido encefálico, retina, corazón y músculo estriado, por lo común producen poca o ninguna reacción hística. La supresión de la inmunidad celular que acompaña a la enfermedad grave, o bien la administración de fármacos inmunodepresores, puede ocasionar la rotura del quiste y liberación de trofozoítos. Su proliferación subsiguiente y la intensa reacción de anticuerpos a su presencia ocasionan una exacerbación aguda de la enfermedad.
Predomina la respuesta inmunitaria celular

Toxoplasmosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

En la mayor parte de los pacientes, la infección con *T. gondii* es por completo asintomática. Las manifestaciones clínicas, cuando aparecen, varían con el tipo de hospedador afectado. En términos generales pueden agruparse en uno de los tres síndromes mencionados a continuación.

■ Toxoplasmosis congénita

Los mecanismos inmunitarios están poco desarrollados *in utero*. Como consecuencia, una gran proporción de infecciones fetales ocasiona enfermedad clínica. Si la infección se disemina al sistema nervioso central, los resultados a menudo son catastróficos. El aborto y la muerte perinatal son las consecuencias más graves. Los niños que nacen vivos pueden mostrar microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, convulsiones y retraso psicomotor. La enfermedad grave suele acompañarse de evidencia de afección visceral, lo que incluye fiebre, hepatitis, neumonía y lesiones cutáneas. Los recién nacidos infectados con toxoplasmosis en etapas tardías del desarrollo prenatal presentan enfermedad leve. Muchos tienen aspecto saludable al nacimiento, pero desarrollan epilepsia, retraso mental o estrabismo meses o años más tarde. Tal vez la manifestación tardía más común de la toxoplasmosis congénita es la coriorretinitis. Este trastorno, que parece ser consecuencia de la reactivación de quistes hísticos latentes, por lo común se manifiesta durante el segundo o tercer decenio de la vida como episodios recurrentes de dolor ocular y pérdida de la agudeza visual. Las lesiones por lo general son bilaterales, pero focales. Si no hay afección de la mácula de la retina, la visión mejora conforme cede la inflamación. *T. gondii* explica 25% de los casos de uveítis granulomatosa que se observan en EUA.
La infección *in utero* puede producir malformaciones, coriorretinitis y muerte perinatal

■ Hospedador con buena respuesta inmunitaria

La manifestación clínica más común de toxoplasmosis adquirida después del nacimiento es la linfadenopatía localizada y asintomática. Más a menudo se afectan los ganglios linfáticos cervicales, pero también ocurre aumento de volumen indoloro de otros grupos regionales, lo que incluye ganglios linfáticos retroperitoneales. En ocasiones la adenopatía se acompaña de fiebre, dolor faríngeo, lesiones cutáneas, hepatosplenomegalia y linfocitosis atípica, simulando las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la mononucleosis infecciosa. En ocasiones, el hospedador con buena respuesta inmunitaria desarrolla afección visceral, que puede manifestarse como meningoencefalitis, neumonitis, miocarditis o hepatitis. La coriorretinitis después de infección adquirida en la etapa posnatal, aunque se ha documentado, es poco común. A diferencia de la enfermedad ocular adquirida de tipo congénito, ocurre en la edad madura y suele ser unilateral.
La fiebre y la linfadenopatía pueden simular un cuadro de mononucleosis infecciosa

Hospedador con inmunodepresión

En el hospedador con inmunodepresión, la toxoplasmosis es una enfermedad grave y a menudo letal. Si se adquiere la infección primaria mientras el paciente recibe tratamiento inmunodepresor por cáncer o trasplante de órganos, puede ocurrir diseminación de la infección con neumonitis necrosante, miocarditis y encefalitis. Más a menudo, la enfermedad aguda en esta población es consecuencia de la activación de infección crónica, latente, por tratamiento inmunodepresor o por la adquisición de una infección concurrente que causa inmunodepresión, en particular síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Ocurre encefalitis en 50% de tales casos y en más de 90% de los mismos es letal. La encefalitis por toxoplasmosis es particularmente común en individuos con SIDA; se observa en casi 10% de los individuos con anticuerpos circulantes contra toxoplasma. Es una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta población de pacientes. Desde el punto de vista clínico, la encefalitis puede presentarse como meningoencefalitis, encefalopatía difusa o lesión tumoral.

La infección primaria o la reactivación de infecciones latentes puede producir enfermedad grave y diseminada

Los individuos con SIDA desarrollan encefalitis

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de toxoplasmosis puede establecerse por diversos métodos. En la linfadenitis por toxoplasmosis aguda, el aspecto histológico de los ganglios linfáticos a menudo es patognomónico. Puede demostrarse la presencia de trofozoítos en tejidos con tinciones de Wright o Giemsa. La microscopia electrónica y las técnicas de anticuerpos fluorescentes indirectos se han utilizado con éxito en el trasplante cardiaco o en el tejido encefálico obtenido por biopsia. Aunque los quistes hísticos pueden teñirse en forma selectiva con ácido peryódico de Schiff, su presencia no indica enfermedad aguda. Puede lograrse el aislamiento del microorganismo al inocular sangre u otro líquido corporal en un ratón o tejidos de cultivos. La inoculación de otros tejidos no suele ser de utilidad porque los resultados positivos podrían reflejar sólo la presencia de quistes hísticos latentes.

Demostración del parásito en muestras para estudio histopatológico

Los estudios serológicos son el principal método para el diagnóstico. Para establecer la presencia de infección aguda, suele ser necesario demostrar un incremento en cuatro veces de los títulos de anticuerpos IgG en muestras de suero en etapa aguda y en la convalecencia. A menudo se alcanzan los títulos más elevados 4 a 8 semanas después de iniciada la infección, de forma que la muestra de suero debe obtenerse al inicio de la evolución de la enfermedad. De las diversas pruebas desarrolladas para la detección de anticuerpos IgG, la hemaglutinación indirecta, anticuerpos fluorescentes indirectos o inmunoanálisis o inmunonensayo enzimático (EIA) son las pruebas utilizadas más a menudo. Los títulos pueden permanecer elevados por varios años.

El diagnóstico serológico es el método primario

La detección de anticuerpos IgM proporciona una confirmación más rápida de la infección aguda. Estos anticuerpos aparecen en la primera semana de la infección, alcanzan su máximo en 2 a 4 semanas y pueden revertirse con lentitud a un resultado negativo. También parece que los anticuerpos IgM se producen después de la reactivación de una enfermedad latente. Los análisis de EIA para anticuerpos IgM son de uso común hoy en día. El estudio de tejidos, orina y otros líquidos corporales en busca de antígenos de toxoplasma, o bien de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa, han mostrado ser métodos auxiliares útiles en individuos con inmunodepresión y para el diagnóstico de infecciones congénitas.

El incremento en los títulos de IgG o la detección de IgM sugieren infección aguda o reactivación

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Por lo común, los pacientes infectados con toxoplasmosis no requieren tratamiento a menos que los síntomas sean particularmente intensos y persistentes o haya afección de órganos vitales como el ojo. Sin embargo, los individuos con inmunodepresión y las mujeres embarazadas deben tratarse si se documenta infección aguda (o reactivación) (**cuadro 50-3**). Las pruebas serológicas seriadas para tales individuos permitirían la detección temprana de individuos infectados e incrementan la posibilidad de un resultado exitoso. Es claro que el tratamiento temprano de mujeres embarazadas con infección aguda reduce de manera significativa la incidencia de infecciones congénitas graves y disminuye la tasa de formas benignas y subclínicas en lactantes. A la fecha, el régimen terapéutico utilizado más a menudo en EUA para la toxoplasmosis es la combinación de pirimetamina y sulfonamidas. Por desgracia, la pirimetamina es teratógena y no debe utilizarse en el primer trimestre del embarazo; la espiramicina es un macrólido citostático que menudo se utiliza en tales situaciones.

La espiramicina se utiliza para prevenir infecciones congénitas

La combinación de pirimetamina-sulfonamidas es muy eficaz contra los trofozoítos, pero es inactiva contra formas quísticas. Ambas

CUADRO 50-3 Indicaciones para el tratamiento de la toxoplasmosis*

CRITERIO SEROLÓGICO	CRITERIO CLÍNICO
Incremento de los títulos de IgM	Infección potencialmente adquirida en el laboratorio
Incremento de cuatro veces en los títulos de IgG	Mujeres embarazadas
Títulos muy elevados de IgG (> 1:1 000)	Recién nacidos
	Individuos con inmunodepresión (incluye personas con SIDA)
	Síntomas generales intensos
	Afección de órganos vitales (incluye coriorretinitis activa)

Ig, inmunoglobulina.
* Debe satisfacer un criterio serológico y un criterio clínico.

formas parasitarias están presentes en pacientes con encefalitis toxoplásmica y la reaparición de la enfermedad por lo general ocurre después de completar un tratamiento estándar en individuos con SIDA. Esto puede evitarse al iniciar un tratamiento supresor crónico con bajas dosis después de completar el régimen estándar. La atovacuona es una hidroxinaftoquinona que posee actividad contra trofozoítos y quistes; por tanto, su uso produce una curación más radical de la encefalitis por toxoplasma, al eliminar la necesidad de supresión crónica.
La atovacuona tiene actividad contra taquizoítos y quistes

La prevención de la toxoplasmosis debe dirigirse principalmente a mujeres embarazadas y hospedadores con trastornos inmunitarios. Debe realizarse lavado de manos cuidadoso después de manipular carne cruda. Los quistes en la carne pueden destruirse por la cocción apropiada (56 °C por 15 minutos) o mediante congelación a –20 °C. Debe evitarse el contacto con heces de gato, en particular con los cambios en las cajas de arena.

CRYPTOSPORIDIUM

Los criptosporidios ("esporas ocultas") son parásitos pequeños que pueden infectar el tubo digestivo de una amplia gama de mamíferos, lo que incluye a los humanos. Al igual que otros parásitos esporozoos, son microorganismos intracelulares obligados que muestran ciclos de reproducción sexual y asexual alternados. Al igual que con toxoplasma, ambos ciclos se completan en el tubo digestivo de un solo hospedador. Se ha reconocido desde hace mucho tiempo como una causa importante de diarrea en animales, pero no se identificó a *Cryptosporidium* como causa de enteritis en humanos hasta 1976.

Parasitología

MORFOLOGÍA

Sin importar el hospedador animal, todas las cepas de este pequeño parásito (2 a 6 μm) tienen un aspecto morfológico idéntico. Las cepas pueden considerarse de manera razonable como una sola especie, de forma que aquella que infecta a seres humanos y al ganado a menudo se conoce como *C. parvum*. El organismo tiene el aspecto de una estructura esférica pequeña dispuesta en hileras a lo largo de las microvellosidades de las células epiteliales. Se tiñen de color rojo con colorante Giemsa y con hematoxilina-eosina. Aunque permanece por fuera del citoplasma de las células del epitelio intestinal, el microorganismo está cubierto por una doble membrana derivada del plegamiento, fusión y atenuación de las microvellosidades y por tanto, por definición, es un microorganismo intracelular. Los ooquistes se eliminan en la luz intestinal y al madurar contienen cuatro esporozoítos; su pared celular proporciona una propiedad inusual de coloración acidorresistente, lo que permite que sean observados con tinciones que por lo general se emplean para las micobacterias.
Partículas esféricas pequeñas relacionadas con microvellosidades
Los ooquistes son acidorresistentes

CICLO VITAL

Se eliminan ooquistes infecciosos en heces de animales parasitados. A diferencia del toxoplasma, los ooquistes de criptosporidios están completamente maduros e infecciosos de inmediato al eliminarse en las heces. Después de la ingestión por otro animal, los esporozoítos se liberan del ooquiste y se unen a las microvellosidades de las células epiteliales del intestino delgado, donde se transforman en trofozoítos. Ocurre la división asexual por fisión múltiple (esquizogonia) para formar esquizontes que contienen ocho células hijas, conocidas como merozoítos tipo 1. Al liberarse del esquizonte, cada célula hija se une a otra célula epitelial, donde se repite el ciclo de esquizogonia, produciendo otra generación de merozoítos tipo 1.
En heces se excretan ooquistes maduros, infecciosos

Al final, se observan esquizontes que contienen merozoítos tipo 2. Al ser incapaces de continuar con la reproducción asexual, se desarrollan en formas sexuales macho (microgameto) y hembra (macrogameto). Después de la fertilización, se desarrolla un cigoto en un ooquiste que se elimina hacia la luz intestinal. La mayor parte posee una pared celular protectora gruesa que asegura la eliminación en heces en la forma intacta y su supervivencia en el ambiente externo.
La pared celular protectora asegura la supervivencia de los ooquistes

Casi 20% no desarrolla en la pared protectora gruesa. La membrana celular se rompe, liberando esporozoítos infecciosos directamente a la luz intestinal con la iniciación de un nuevo ciclo de "autoinfección" en el hospedador original. En el hospedador sano, la presencia de respuesta inmunitaria innata o adquirida obstaculiza la reproducción cíclica de los merozoítos tipo 1 y la formación de los ooquistes de pared delgada, lo que detiene aún más la multiplicación del parásito y termina la infección aguda. En el hospedador con inmunodepresión, probablemente ambos continúen, lo que explica por qué tales individuos desarrollan infecciones persistentes graves en ausencia de reinfección externa.
Algunos ooquistes de pared delgada pueden autoinfectar al hospedador

Criptosporidiosis

CÁPSULA CLÍNICA

La criptosporidiosis es una enfermedad intestinal adquirida de animales domésticos. Se caracteriza por diarrea acuosa profusa, vómito y pérdida de peso. El resultado habitual es la recuperación espontánea y completa, excepto en individuos con inmunodepresión, en quienes puede presentarse una enfermedad debilitante.

EPIDEMIOLOGÍA

La criptosporidiosis parece afectar a la mayor parte de los grupos de vertebrados. En todas las especies, las tasas de infección son más elevadas entre individuos jóvenes e inmaduros. Los datos experimentales y epidemiológicos sugieren que los animales domésticos constituyen un reservorio importante de la enfermedad en seres humanos. Sin embargo, los brotes epidémicos de enfermedad en seres humanos en guarderías, hospitales y grupos familiares urbanos indican que la mayor parte de las infecciones pueden ser consecuencia de la transmisión de persona a persona. En los países occidentales, entre 1 y 4% de los niños que acuden a centros médi-

cos con gastroenteritis han mostrado portar quistes de *Cryptosporidium*. En países en vías de desarrollo, las tasas varían de 4 a 11%. En algunos brotes epidémicos de diarreas en guarderías, en la mayor parte de los individuos valorados se ha encontrado la presencia de ooquistes en heces.

Los reservorios animales y la transmisión de persona a persona son mecanismos importantes

Las tasas de infección de criptosporidiosis en adultos que sufren gastroenteritis son de casi una tercera parte de la reportada para los niños; ha sido más alta en miembros de la familia de niños infectados, personal médico que atiende a pacientes con criptosporidiosis, varones homosexuales y personas que viajan al extranjero. En EUA, el parásito se ha identificado en 15% de individuos con SIDA y diarrea; en Haití y África, la cifra se incrementa en dichos individuos a 50%. Es poco común el estado de portador asintomático. En una minoría significativa de pacientes infectados se han recuperado otros patógenos entéricos, en particular *Giardia lamblia*.

Las tasas de infección son más altas en niños pequeños

Los ooquistes se encuentran casi de manera exclusiva en heces y por tanto la principal vía de transmisión de la criptosporidiosis es indudablemente la diseminación fecal-oral. Se ha documentado la transmisión a través del agua, y la naturaleza de los ooquistes hace probable que exista transmisión indirecta a través de fomites y alimentos contaminados.

Puede transmitirse a través de agua contaminada

PATOGÉNESIS E INMUNIDAD

El yeyuno es el órgano más afectado, pero se ha encontrado *Cryptosporidium* en todo el tubo digestivo, en particular en individuos con inmunodepresión. Se han observado casos de colecistitis por criptosporidiosis en algunos individuos con SIDA con enteritis. En la microscopia de luz, se observan mínimos cambios intestinales, compatibles con atrofia leve a moderada de las vellosidades, aumento de tamaño de las criptas e infiltrado de mononucleares de la lámina propia. La fisiopatología de la diarrea se desconoce, pero su naturaleza e intensidad sugieren que puede haber una enterotoxina similar a la que se presenta en el cólera. La participación fundamental del estado inmunitario del hospedador en la patogenia de la enfermedad se hace evidente por el incremento en la susceptibilidad de individuos jóvenes a la infección y la enfermedad clínica severa y prolongada que se observa en individuos con inmunodepresión. La evidencia indirecta sugiere que anticuerpos en la luz intestinal ejercen efectos protectores iniciales contra la infección por *C. parvum*. Estudios experimentales en animales indican que los linfocitos T CD4+ y el interferón desempeñan funciones independientes en la eliminación de los parásitos por mecanismos inmunitarios.

Mínimas modificaciones histopatológicas en el intestino

Enfermedad prolongada en individuos con SIDA

Criptosporidiosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

En individuos con inmunodepresión por lo común la enfermedad tiene un inicio explosivo con diarrea acuosa profusa una a dos semanas después de la exposición. Por lo común la criptosporidiosis persiste por 5 a 11 días y más tarde cede con rapidez. En ocasiones, las evacuaciones diarreicas acompañadas de malabsorción leve y pérdida de peso continúan hasta por un mes. En unos cuantos pacientes hay náusea, anorexia, vómitos y febrícula. Excepto por su corta duración, el dolor abdominal más intenso y la relativa ausencia de flatulencia, las manifestaciones clínicas de criptosporidiosis son similares a las producidas por *Giardia lamblia*. El examen radiográfico y endoscópico del intestino son normales y muestran anomalías leves e inespecíficas. La recuperación es completa y no se han reportado recaídas o reinfección.

En hospedadores sanos se observa diarrea que cede en forma espontánea

Se ha descrito criptosporidiosis en individuos con una amplia gama de inmunodeficiencias, lo que incluye desnutrición infantil en países subdesarrollados, individuos con SIDA, hipogammaglobulinemia congénita y en la inmunodepresión ocasionada por quimioterapia antineoplásica y tratamiento de inmunodepresión en trasplantes de órganos. En tales pacientes, la criptosporidiosis suele ser de inicio lento y las manifestaciones son similares a las observadas en hospedadores sanos, pero la diarrea es más intensa. Se han descrito casos con pérdida de líquidos de hasta 25 litros por día. Los pacientes con criptosporidiosis biliar presentan manifestaciones típicas de colecistitis y colangitis. A menos que se corrija el efecto inmunitario, la enfermedad suele persistir por toda la vida del paciente. A menudo es prominente la pérdida de peso. El pronóstico depende de la naturaleza de la anomalía inmunitaria subyacente; 50% de los pacientes con SIDA fallece en menos de seis meses. Aunque otras infecciones concomitantes suelen ser la causa directa de la muerte, la desnutrición y las complicaciones de la nutrición parenteral contribuyen a la defunción.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la criptosporidiosis se establece por la recuperación e identificación de ooquistes de *Cryptosporidium* en heces frescas o conservadas. La excreción de ooquistes es más intensa durante la primera semana de la enfermedad, disminuye durante la segunda y por lo general se interrumpe al ceder la diarrea. Los ooquistes de *Cryptosporidium* son una de las pocas partículas acidorresistentes encontradas en heces, por lo que la identificación definitiva puede establecerse con algún procedimiento de tinción acidorresistente para micobacterias (**figura 50-7**). En fechas recientes se han introducido técnicas de tinción con anticuerpos inmunofluorescentes directos con el empleo de anticuerpos monoclonales contra la pared del ooquiste y este método parece ser mejor que la tinción acidorresistente. Cuando el examen directo es negativo, se utilizan procedimientos de concentración. Ahora se cuenta con estudios de inmunofluorescencia y EIA para la detección de anticuerpos contra *Cryptosporidium*.

Detección de ooquistes por tinción acidorresistente o inmunofluorescencia

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En el individuo con buena respuesta inmunitaria, la enfermedad cede en forma espontánea y no está indicado el tratamiento con antiparasitarios específicos; puede ser necesaria la rehidratación en niños pequeños. En individuos con inmunodepresión, la gravedad y cronicidad de la diarrea obligan a una intervención terapéutica. Por desgracia, en este momento no hay un fármaco uniformemente

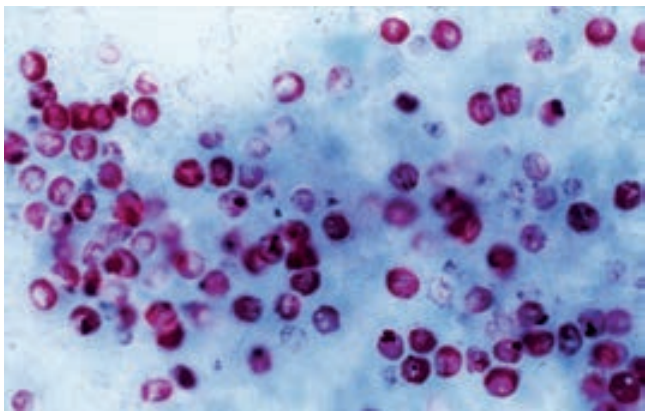


FIGURA 50-7. ***Cryptosporidium parvum.*** Esta tinción acidorresistente muestra ooquistes en heces de un paciente con diarrea. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

eficaz contra *Cryptosporidium*. La paromomicina es un antimicrobiano luminal que parece reducir la intensidad de la diarrea en algunos pacientes; el acetato de octreótido parenteral es un análogo de la somatostatina que se ha utilizado para reducir el volumen de las heces. También se ha sugerido el uso de antibióticos macrólidos en casos difíciles. El único método que ha mostrado éxito uniforme ha sido la corrección de las anomalías inmunitarias subyacentes. Cuando es apropiado, la interrupción de la quimioterapia antineoplásica o de los fármacos inmunodepresores puede ocasionar la curación.

Todavía representa un problema no contar con un tratamiento específico

Las heces de pacientes con criptosporidiosis son infecciosas. Deben iniciarse precauciones para el manejo de las heces cuando se sospecha el diagnóstico; para individuos con inmunodepresión, la sospecha debe surgir con cualquier diarrea, sin importar la probable causa. Esto es de particular importancia en unidades de trasplante y de quimioterapia antineoplásica, donde la diseminación de la enfermedad de un paciente sintomático a otro con inmunodepresión puede tener consecuencias que pongan en riesgo la vida.

Deben emplearse precauciones estrictas para el manejo de heces en pacientes sintomáticos

OTROS PROTOZOARIOS INTESTINALES

Otros protozoarios que pueden infectar y causar enfermedad diarreica en humanos incluyen *Cyclospora, Isospora* y otros géneros relacionados. Por lo común se encuentran en agua y alimentos contaminados con materia fecal. La enfermedad clínica es similar a la criptosporidiosis, pero suele ceder en forma espontánea. El diagnóstico se establece por estudio microscópico de muestras de evacuaciones diarreicas.

ESTUDIO DE CASO

FIEBRE DESPUÉS DE UNA EXCURSIÓN

Un varón de 30 años de edad regresó a EUA de un viaje de tres semanas por Tailandia. Por recomendación de su médico, recibió profilaxis con cloroquina oral, iniciando una semana antes de su salida y concluyendo una semana después de su regreso. En los últimos cuatro días desarrolló episodios repetidos de fiebre de 40 °C, precedidos por escalofríos acompañados con cefalea intensa. La duración de estos síntomas fue de casi 8 h, concluyendo con diaforesis profusa para presentar una recurrencia 48 horas más tarde.

La exploración física era normal, con excepción de la fiebre.

Los estudios de laboratorio reportaron anemia leve, con recuentos plaquetarios de 100 000/mm^3 (cifras normales de 200 000 a 400 000).

PREGUNTAS

¿Cuál es el diagnóstico más probable en este paciente?

A. Infección por *P. vivax*
B. Infección por *P. falciparum*
C. Toxoplasmosis
D. Infección por *P. ovale*
E. Infección por *P. malariae*

¿Cuál es la prueba diagnóstica preferida?

A. Frotis de sangre periférica
B. PCR de eritrocitos
C. Estudios serológicos en busca de IgM por ELISA
D. Muestras pareadas de suero para cuantificación de anticuerpos IgG

En algunos casos de paludismo es necesario el tratamiento para prevenir la recaída (destrucción de esquizontes hepáticos persistentes) ¿en cuál de las siguientes infecciones?

A. *P. malariae*
B. *P. ovale*
C. *P. falciparum*
D. *P. vivax*

Después de la infección primaria, *Toxoplasma gondii* puede persistir en forma de quiste en todos los tejidos **con excepción de**:

A. Encéfalo
B. Corazón
C. Piel
D. Músculo estriado
E. Retina

RESPUESTAS

1(B), **2**(A), **3**(B) y (D), **4**(C)

CAPÍTULO 51

Rizópodos

Las amibas al inicio no eran tan complejas; se separaron e inició el sexo.

—Arthur Guiterman, *The Light Guitar*

Los rizópodos, o amibas, son los protozoarios más primitivos. Se multiplican por fisión binaria simple y se desplazan por medio de organelos citoplásmicos denominados **seudópodos**. Estas proyecciones de ectoplasma relativamente sólido se forman por el flujo de ectoplasma interno, más líquido. Desplazan a la amiba hacia adelante, y en ocasiones engloban e internalizan fuentes alimenticias que se encuentran en su camino. La mayor parte de las amibas, cuando se encuentran en un entorno hostil, pueden producir una pared externa quitinosa que las rodea y las protege; estas formas se conocen como quistes y pueden sobrevivir por periodos prolongados bajo condiciones que destruirían con rapidez al trofozoíto móvil. La mayor parte de las amibas pertenecen a géneros de vida libre. Tienen distribución amplia en la Naturaleza y se encuentran prácticamente en todos los cuerpos de agua fresca. Unas cuantas amibas de vida libre producen enfermedad en humanos, aunque dos géneros, *Naegleria* y *Acanthamoeba,* se han implicado en ocasiones como causas de meningoencefalitis y queratitis.

Varios géneros de amibas, lo que incluye *Entamoeba*, *Endolimax* e *Iodamoeba,* son parásitos obligados del tubo digestivo del humano y se transmiten en forma de quistes de un hospedador a otro por vía fecal-oral. Varias carecen de mitocondrias, tal vez por las condiciones anaerobias bajo las cuales existen en el colon. Sólo un tipo, *Entamoeba histolytica*, produce enfermedad de manera regular; en fechas recientes se ha subdividido en dos tipos idénticos desde el punto de vista morfológico, pero diferentes desde la perspectiva genética, un patógeno invasor que conserva la denominación "*histolytica*" y un microorganismo comensal que se ha denominado *E. dispar*. Las dos especies pueden diferenciarse con análisis de isoenzimas, anticuerpos de superficie contra antígenos y marcadores de DNA.

ENTAMOEBA HISTOLYTICA

Parasitología

MORFOLOGÍA Y FISIOLOGÍA

E. histolytica se presenta tanto en la forma de trofozoítos como de quiste (**figura 51-1**). Los trofozoítos son microaerofílicos, se encuentran en la luz o en la pared del colon, se alimentan de bacterias y células de los tejidos y se multiplican con rapidez en el medio anaerobio del intestino. Cuando ocurre diarrea, los trofozoítos se eliminan sin cambios en las heces líquidas. Pueden reconocerse por su tamaño (12 a 20 μm de diámetro); motilidad direccional, endoplasma vacuolado granular y ectoplasma claramente delimitado con seudópodos digitiformes. Las cepas invasoras tienden a ser más grandes y pueden contener en su citoplasma eritrocitos fagocitados (**figura 51-2**). Las tinciones apropiadas revelan un núcleo de 3 a 5 μm con un cariosoma o nucléolo central pequeño con gránulos regulares y finos distribuidos de manera uniforme alrededor de la membrana nuclear (cromatina periférica). Los estudios de microscopia electrónica demuestran la presencia de microfilamentos, un glucocáliz externo y proyecciones citoplásmicas que parecen ser importantes para su unión.

Los trofozoítos se multiplican con rapidez en el intestino

Con el tiempo normal para la evacuación de las heces, los trofozoítos por lo común se enquistan antes de salir del intestino. Al inicio, un quiste contiene un solo núcleo, una vacuola de glucógeno y una o más agrupaciones ribosómicas de forma cilíndrica, denominadas cuerpos cromatoides. Con la maduración, el quiste adquiere cuatro núcleos y se absorben las inclusiones citoplásmicas. A diferencia del trofozoíto frágil, el quiste maduro puede sobrevivir a temperaturas ambientales hasta de 55 °C, a concentraciones de cloro que suelen encontrarse en los suministros de agua municipal y en las concentraciones normales de ácidos gástricos. *E. histolytica* puede diferenciarse de otras amibas presentes en el intestino con base en su tamaño, características del núcleo e inclusiones citoplásmicas (**cuadro 51-1**).

Los quistes son duros; puede sobrevivir en suministros de agua clorada

CICLO VITAL

Los humanos son los hospedadores y reservorios principales de *E. histolytica*. Ocurre la transmisión de persona a persona cuando el parásito es eliminado en heces de un hospedador que son ingeridas por otro. Los trofozoítos mueren con rapidez en el ambiente externo y, por tanto, el paso exitoso se logra sólo a través de la forma de quiste. El hospedador humano puede eliminar hasta 45 millones de

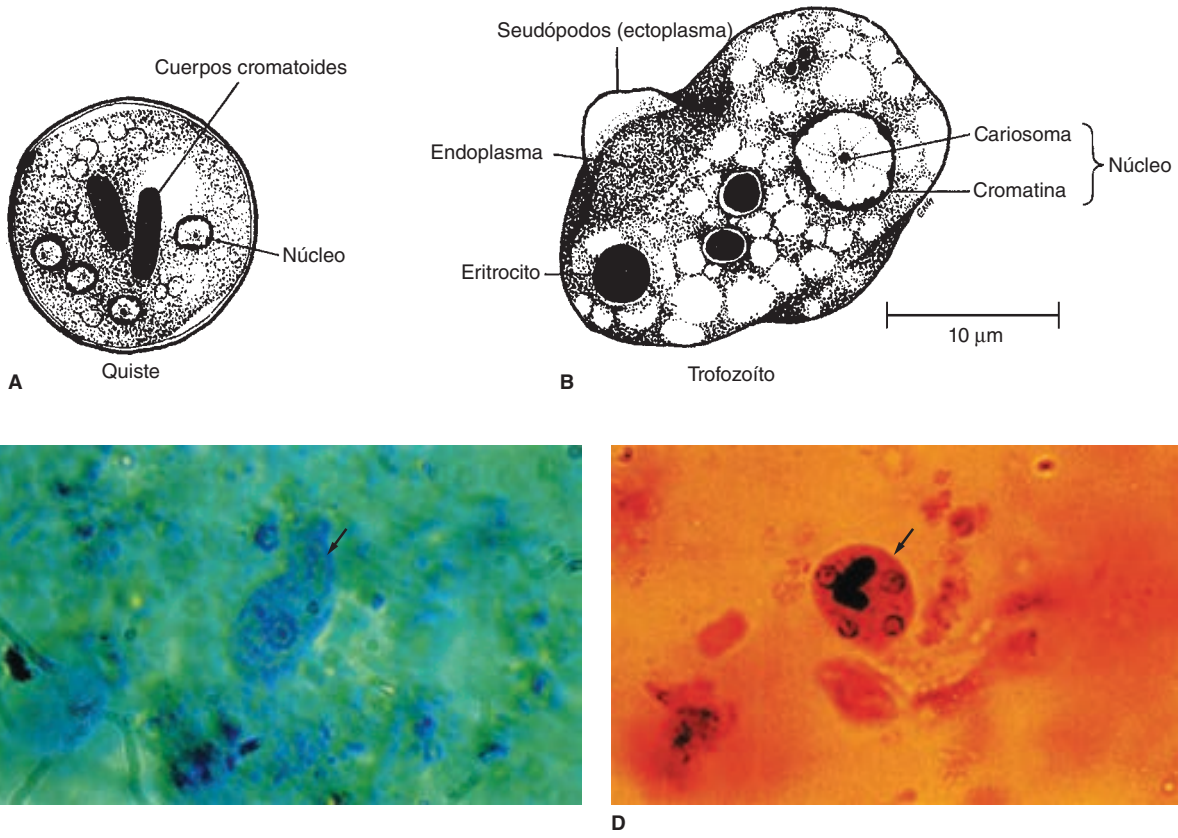


FIGURA 51-1. ***Entamoeba histolytica*. A.** Estructuras del quiste. **B.** Estructuras del trofozoíto. **C.** Trofozoíto en heces (flecha). **D.** Quiste en una preparación en heces con yodo (flecha).

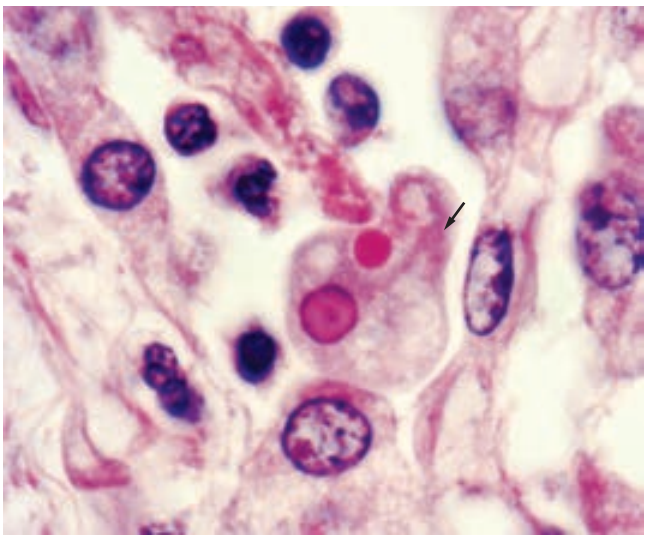


FIGURA 51-2. Amibiasis. Un trofozoíto de *Entamoeba histolytica* está invadiendo los tejidos (flecha). Observe que extendió un seudópodo y englobó a un eritrocito. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

quistes al día. Aunque la dosis infecciosa en promedio excede 1 000 microorganismos, la ingestión de un solo quiste es capaz de producir la infección. Después de su paso través del estómago, el quiste finalmente alcanza la porción distal del intestino delgado, donde se desintegra la pared del quiste y se libera el parásito con cuatro núcleos, los cuales se dividen para dar origen a ocho trofozoítos pequeños que son transportados hasta el colon. La colonización es más intensa en áreas de estasis fecal, como en el ciego y rectosigmoides, pero puede encontrarse en todo el colon.

Los seres humanos son hospedadores y reservorios; tranmisión fecal-oral

CRECIMIENTO EN LABORATORIO

Los trofozoítos son anaerobios facultativos, que requieren medios complejos para su crecimiento. La mayor parte requiere la adición de bacterias vivas para el aislamiento exitoso. Se han desarrollado técnicas de cultivo estéril, que son esenciales para la preparación de antígenos purificados necesarios para pruebas serológicas, tipificación de zimodema e identificación de factores de virulencia. Tales técnicas por lo común se encuentran disponibles sólo en laboratorios de investigación.

Anaerobio facultativo

CUADRO 51-1 Algunas características diferenciales de los parásitos del género *Entamoeba*

CARACTERÍSTICAS	*E. HISTOLYTICA*	*E. HARTMANNI*	*E. COLI*
Trofozoítos			
Citoplasma	Diferenciado[a]	Diferenciado	Indiferenciado
Núcleo			
Cromatina periférica	Fina	Fina	Irregular
Cariosoma	Pequeño, central	Pequeño, central	Grande, excéntrico
Fagocitosis de partículas			
Bacterias	No	—	Sí
Eritrocitos	Sí	No	No
Tamaño	> 12 µm	< 12 µm	> 12 µm
Quistes			
Núcleo[b]	1-4	1-4	1-8
Cuerpos cromatoides	Cilíndricos	Cilíndricos	Forma de astilla
Tamaño	> 10 µm	< 10 µm	> 10 µm

[a] Diferenciación clara entre ectoplasma y endoplasma.
[b] Estructura fina similar a la de los trofozoítos.

Amibiasis

CÁPSULA CLÍNICA

La amibiasis puede ser asintomática o producir diarrea intermitente con dolor abdominal. En ocasiones puede ocasionar disentería grave con dolor abdominal de tipo cólico y fiebre elevada. Es típica la invasión de la mucosa colónica y puede diseminarse al hígado, donde produce un absceso hepático.

EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas de infección por *E. histolytica* son más elevadas en climas cálidos, en particular en áreas donde existe un bajo nivel sanitario. Se cree que este organismo produce más muertes en todo el mundo, que cualquier otro parásito, excepto aquellos que causan paludismo y esquistosomiasis. Por ejemplo, hay reportes de absceso hepático amibiano, surgidos principalmente de México, región occidental de Sudamérica, sur de Asia y oriente y sur de África. Por razones aparentemente no relacionadas con la exposición, la enfermedad sintomática es mucho menos común en mujeres y niños que en varones adultos.

Infección mundial; tasas más elevadas en climas cálidos

Aunque los estudios de detección en heces realizados en EUA indican que 1 a 5% de la población porta *Entamoeba*, se sabe que la mayor parte de estos casos corresponden a colonización con *E. dispar* no patógeno. La incidencia de amibiasis invasora en EUA disminuyó con rapidez hace varios decenios, alcanzando su punto más bajo en 1974. Desde entonces, las cifras se han incrementado de manera estable. Hoy en día se observa sobre todo en individuos que se encuentran en instituciones, reservaciones indias, campos de trabajadores migrantes, individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y personas que viajan a regiones endémicas.

La enfermedad invasora es poco común en EUA

La amibiasis sintomática suele ser esporádica y es consecuencia de la diseminación directa, de persona a persona, por vía fecal-oral bajo condiciones de mala higiene personal. En varones homosexuales se observa la transmisión venérea, tal vez como consecuencia del contacto oral-anal. Ocurre diseminación a través de alimentos y agua, en ocasiones con brotes epidémicos; sin embargo, tales brotes epidémicos rara vez son tan graves como los producidos por bacterias intestinales patógenas. Un brote epidémico de amibiasis intestinal fue consecuencia de las irrigaciones colónicas realizadas en una clínica de quiroprácticos.

La diseminación fecal-oral está relacionada con mala higiene

Los alimentos y el agua son otros modos de transmisión

PATOGÉNESIS

Se han identificado varios factores de virulencia en *E. histolytica*. En medios de experimentación, la capacidad de invasión se correlaciona con la capacidad endocítica, la producción de proteinasas extracelulares capaces de activar al complemento y desdoblar la colágena, presencia de lectina específica para galactosa que en apariencia es capaz de mediar la unión del microorganismo a la mucosa colónica y, quizá de mayor importancia, la capacidad de destruir células del hospedador al contacto. Este último fenómeno se inicia por la adherencia de trofozoítos mediada por lectina específica para galactosa a la célula del hospedador. Después de la adherencia, la amiba libera una proteína formadora de poros que se polimeriza en la membrana de la célula afectada, dando origen a grandes lesiones tubulares. Ocurre citólisis con rapidez.

Los determinantes de la virulencia incluyen adherencia mediada por lectina a la mucosa y capacidad de destruir células del hospedador

En la mayor parte de los casos de infecciones por *E. histolytica*, sin embargo, el daño hístico es mínimo y el hospedador permanece

asintomático, lo que sugiere que factores del hospedador pueden modular la capacidad de invasión de las cepas virulentas. Aún no se han esclarecido estos factores, pero se modifican con base en la resistencia del hospedador, entorno colónico, o bien, el parásito mismo puede amplificar el daño hístico y las manifestaciones clínicas. La desnutrición proteínica, regímenes alimentarios ricos en carbohidratos, administración de corticosteroides, el embarazo y la infancia son aspectos que tienden a volver al hospedador más susceptible a la invasión. Ciertas bacterias colónicas parecen incrementar la capacidad de invasión, tal vez al proporcionar potencial redox más favorable para la supervivencia y multiplicación, o bien, al facilitar la adherencia del parásito a la mucosa colónica. Por último, se sabe que las cepas patógenas en los trópicos son más invasoras que las que se aíslan en regiones de clima templado, tal vez por las malas medidas sanitarias que ocasionan el paso más frecuente del parásito a través de las heces humanas.

La mayor parte de los individuos infectados cursan asintomáticos
La microflora colónica puede influir en su capacidad de invasión
La virulencia se incrementa con el paso a través de seres humanos

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las amibas se ponen en contacto y destruyen las células epiteliales del colon, dando origen a ulceraciones pequeñas de la mucosa. Hay poca respuesta inflamatoria con excepción de edema e hiperemia, y la mucosa entre las úlceras tiene un aspecto normal. Los trofozoítos están presentes en grandes cantidades en el sitio de unión entre tejido necrótico y viable. Una vez que la lesión penetra en el epitelio superficial, se encuentra resistencia de la musculatura colónica y se disemina en dirección lateral hacia la submucosa, produciendo trastornos "en cuello de botella" con un cuello mucoso estrecho y lesiones submucosas grandes. Por último se compromete la irrigación de la mucosa suprayacente, lo que da origen al desprendimiento de la mucosa y a la aparición de úlceras necróticas grandes. La ulceración amplia ocasiona infección bacteriana secundaria, formación de tejido de granulación y engrosamiento fibroso del colon. En casi 1% de los pacientes se organiza tejido de granulación en una tumoración grande conocida como **amiboma**. Los principales sitios de afección, en orden de frecuencia, son el ciego, colon ascendente, recto, sigmoides, apéndice cecal e íleon terminal. Las amibas también pueden penetrar hacia la circulación portal y ser transportadas hasta el hígado, o con menos frecuencia al tejido pulmonar, encefálico o esplénico. En estos órganos ocurre necrosis con licuefacción, lo que conduce a la formación de abscesos.

Ulceración de la mucosa con poca respuesta inflamatoria
Úlceras "en cuello de botella" que se extienden hacia la submucosa
En unos cuantos casos se observan amibomas y abscesos amibianos metastásicos

INMUNIDAD

E. histolytica desencadena una respuesta inmunitaria humoral y celular en humanos, pero no está claro en qué grado las respuestas son capaces de modular la infección inicial y evitar la reinfección. En regiones endémicas, la prevalencia de colonización gastrointestinal se incrementa con la edad, lo que sugiere que el hospedador es incapaz de eliminar *E. histolytica* del intestino. Sin embargo, la infrecuencia relativa con la cual la población que vive en estas regiones sufre episodios repetidos de colitis amibiana grave o absceso hepático indica que aquellos que experimentan dichas infecciones tienen protección contra la enfermedad recurrente.

Los individuos con enfermedad invasora producen altas concentraciones de anticuerpos circulantes. Sin embargo, no existe correlación entre la presencia o concentración de tales anticuerpos y la inmunidad protectora, tal vez porque los trofozoítos patógenos de *E. histolytica* tienen la capacidad de agregar y desprender anticuerpos unidos y son resistentes a la acción destructora del complemento. La susceptibilidad a la amibiasis invasora de la población desnutrida, mujeres embarazadas, individuos que reciben esteroides y personas con SIDA indica que la inmunidad celular podría participar directamente en el control de la invasión hística.

La inmunidad es incompleta y no se correlaciona con la respuesta de anticuerpos
Los trofozoítos eliminan anticuerpos y resisten a la destrucción mediada por el complemento

Las cepas patógenas de *E. histolytica* producen una sustancia similar a la lectina, que es mitógena para linfocitos. Se ha sugerido que esta sustancia puede estimular la replicación viral en linfocitos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana, al igual que cualquier otro mitógeno, por medio de una fitohemaglutinina.

Amibiasis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los portadores de *E. histolytica* por lo común se encuentran asintomáticos. En la mayor parte de los casos, en particular en zonas templadas, el microorganismo no es virulento y vive en el intestino como comensal normal. La desaparición espontánea de amibas en un periodo de semanas a meses en tales pacientes es común y quizá sea universal. No obstante, los datos serológicos sugieren que algunos portadores asintomáticos poseen cepas virulentas que producen mínima invasión hística. En esta población, la infección puede progresar en algún momento para producir enfermedad evidente.

Es un microorganismo que por lo común actúa como comensal

Las manifestaciones más comunes en individuos sintomáticos incluyen diarrea, flatulencia y dolor abdominal de tipo cólico. La diarrea es intermitente y se alterna con episodios de evacuaciones normales o estreñimiento en periodos de meses o años. Por lo común las heces consisten en 1 a 4 evacuaciones acuosas o disminuidas de consistencia, fétidas, con moco y sangre. Los datos a la exploración física se limitan a dolor abdominal localizado en la región hepática, colon ascendente y ciego. La sigmoidoscopia revela ulceraciones típicas con mucosa sana interpuesta.

Los síntomas más comunes incluyen diarrea, flatulencia y dolor abdominal
Las ulceraciones con heces con moco y sangre se observan en la enfermedad fulminante

La disentería amibiana fulminante es menos común. Puede ocurrir en forma espontánea en individuos debilitados o mujeres embarazadas, o bien, puede ser precipitada por el tratamiento con corticosteroides. El inicio suele ser súbito, con fiebre elevada, dolor abdominal cólico intenso y diarrea profusa. Más a menudo ocurre absceso aislado, que suele localizarse en el cuadrante superior externo del lóbulo derecho del hígado. Esta ubicación da origen al desarrollo del dolor a la palpación sobre la cavidad del absceso y elevación del diafragma derecho. La función hepática suele conser-

varse. La gammagrafía o ecografía confirma la presencia de la lesión. La aspiración con aguja reporta líquido inodoro, de color pardo-rojizo, sin bacterias y con abundantes leucocitos polimorfonucleares; puede demostrarse la presencia de trofozoítos en la porción terminal del aspirado.

El absceso hepático puede tener un inicio agudo o insidioso

Casi 5% de los individuos con amibiasis sintomática presentan absceso hepático; irónicamente, menos de 50% de tales personas recuerdan haber padecido enfermedades diarreicas significativas. Puede demostrarse la presencia de *E. histolytica* en heces de 72% de los pacientes con absceso hepático amibiano cuando se utilizan cultivos y exámenes microscopicos seriados, pero la revisión microscópica de heces detecta menos de la mitad de tales casos. Las complicaciones se relacionan con la extensión del absceso a tejidos circundantes, dando origen a neumonía, empiema o peritonitis. La extensión de un absceso del lóbulo izquierdo del hígado hacia el pericardio es la complicación más peligrosa. Puede producir compresión cardiaca (taponamiento) con rapidez y causar la muerte o, más a menudo, producir una enfermedad pericárdica crónica que puede confundirse con miocardiopatía congestiva o pericarditis tuberculosa.

El absceso hepático puede extenderse hacia otros tejidos

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico microscópico de amibiasis intestinal depende de la identificación del microorganismo en heces o en muestras de aspirado por sigmoidoscopia. Los trofozoítos aparecen en forma predominante en evacuaciones líquidas o aspirados, y por tanto parte de tales muestras deben fijarse de inmediato para asegurar la preservación de estos microorganismos frágiles para las preparaciones con tinción. La muestra puede examinarse en una preparación en fresco en busca de motilidad típica; puede concentrarse para detectar quistes y puede teñirse para una identificación definitiva. Si se observan trofozoítos o quistes, deben diferenciarse con gran cuidado de los parásitos comensales, en particular *E. hartmanni* y *E. coli* (cuadro 51-1). Los trofozoítos de *E. histolytica* pueden diferenciarse de los de *E. dispar* sólo por la presencia de eritrocitos fagocitados en los primeros; los quistes tienen un aspecto idéntico.

Las heces examinadas en busca de trofozoítos y quistes se tiñen o se realizan preparaciones en fresco

Los trofozoítos de *E. histolytica* fagocitan eritrocitos; los trofozoítos de *E. dispar* no lo hacen

En fechas recientes, se encuentran disponibles comercialmente pruebas antigénicas sensibles y específicas para *E. histolytica* en heces; ahora es evidente la utilidad en el diagnóstico clínico de amibiasis cuando se compara con el estudio microscópico. Los cultivos y las técnicas de reacción en cadena de polimerasa son un poco más sensibles, pero no se encuentran ampliamente disponibles en la mayor parte de los laboratorios clínicos.

Los inmunoanálisis enzimáticos y otros métodos pueden detectar antígenos en heces

El diagnóstico de amibiasis extraintestinal es más difícil, porque el parásito no suele recuperarse de heces o tejidos. Las pruebas serológicas son de importancia fundamental. Por lo común los resultados son negativos en pacientes asintomáticos, lo que sugiere que es necesaria la invasión hística para la producción de anticuerpos. La mayor parte de los pacientes con enfermedad intestinal sintomática y más de 90% de los individuos con absceso hepático tienen altas concentraciones de anticuerpos contra amibas. Por desgracia, estos títulos pueden persistir por meses o años después de una infección aguda, lo que hace difícil la interpretación de una prueba positiva en regiones endémicas. A la fecha, las pruebas de hemaglutinación indirecta e inmunoanálisis enzimático utilizando antígenos derivados de microorganismos con cultivos exentos de bacterias parecen ser las pruebas más sensibles. En laboratorios más pequeños se cuenta con varias pruebas rápidas, lo que incluye aglutinación con látex, difusión en agar y contrainmunoelectroforesis.

La amibiasis extraintestinal suele demostrar altos títulos de anticuerpos

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige al alivio de los síntomas, sustitución de sangre y líquidos y erradicación del microorganismo. Aún se desconoce si es necesario eliminar el parásito en portadores asintomáticos. El fármaco preferido para la erradicación es el metronidazol. Es eficaz contra todas las formas de amibiasis; debe combinarse con un segundo fármaco como diloxanida, para mejorar las tasas de curación en enfermedad intestinal y disminuir la posibilidad de recrudecimiento de la enfermedad en amibiasis hepática. En infecciones extraintestinales graves puede considerarse el tratamiento parenteral con dehidroemetina.

Metronidazol combinado con otro fármaco

PREVENCIÓN

La enfermedad se transmite por vía fecal-oral y, por tanto, los esfuerzos deben dirigirse a mejorar las instalaciones sanitarias para eliminación de heces y a perfeccionar las prácticas de higiene personal. En EUA esto aplica en particular a individuos internados en instituciones y campos para trabajadores migrantes. Los varones homosexuales deben estar conscientes de que ciertas prácticas sexuales comunes en ese grupo de personas incrementan de manera sustancial el riesgo de amibiasis y de otras infecciones.

INFECCIONES POR *NAEGLERIA* Y *ACANTHAMOEBA*

MENINGOENCEFALITIS AMIBIANA

La meningoencefalitis amibiana primaria es causada por amibas de vida libre que pertenecen sobre todo a los géneros *Naegleria* y *Acanthamoeba*. La enfermedad producida por la primera está mejor definida, afecta a niños y adultos jóvenes y parece adquirirse al nadar en agua fresca y casi siempre es letal. La meningoencefalitis por *Acanthamoeba* es una enfermedad crónica o subaguda que suele ser letal. Los parásitos del género *Naegleria* se encuentran en grandes cantidades en cuerpos de agua fresca, en particular en climas cálidos. Los parásitos del género *Acanthamoeba* se encuentran en la tierra y en el agua fresca y salobre; se han recuperado de la orofaringe de humanos asintomáticos.

Meningoencefalitis por amibas de vida libre

El clima cálido y el agua salobre favorecen el desarrollo de amibas

Se han reportado casi 140 casos de meningoencefalitis por *Naegleria*, sobre todo en Gran Bretaña, Bélgica, Checoslovaquia, Australia, Nueva Zelandia, India, Nigeria y EUA. Los estudios serológicos sugieren que son mucho más comunes las infecciones

asintomáticas. La mayor parte de los casos en EUA ocurrieron en el sudeste de ese país. En forma característica, los pacientes iniciaron su enfermedad durante el verano después de nadar o esquiar en lagos poco profundos, de agua fresca. Los casos de Checoslovaquia ocurrieron después de nadar en una alberca con agua clorada, en interiores y varios ocurrieron después de bañarse en aguas minerales y termales. Un reporte reciente de África sugiere que la enfermedad puede haberse adquirido al inhalar quistes aéreos durante la temporada de vientos en África subsahariana.

Las infecciones por *Naegleria* se relacionan con el nado en agua fresca

La evidencia histológica sugiere que *Naegleria* atraviesa la mucosa nasal y la placa cribiforme hasta el sistema nervioso central. Ahí, el microorganismo produce una reacción inflamatoria purulenta y hemorrágica grave, que se extiende en forma perivascular desde los bulbos olfatorios hacia otras regiones del encéfalo. La infección se caracteriza por inicio rápido con cefalea intensa, bifrontal, acompañada de convulsiones y en ocasiones anomalías del gusto o del olfato. La enfermedad avanza de manera inexorable hasta el coma, produciendo la muerte en unos cuantos días.

Alcanza el sistema nervioso central a través de la placa cribiforme

La exploración cuidadosa del líquido cefalorraquídeo a menudo proporciona el diagnóstico presuntivo de infección por *Naegleria*. El líquido suele ser hemorrágico y muestra una respuesta intensa de neutrófilos. Se incrementan las concentraciones de proteína y disminuyen las de glucosa. No pueden demostrarse bacterias en las tinciones o cultivos. Los exámenes tempranos de las preparaciones en fresco de líquido cefalorraquídeo no centrifugado revelan trofozoítos típicos. La tinción con anticuerpos fluorescentes específicos confirma la identificación. El microorganismo suele aislarse en placas de agar que fueron sembradas con bacilos gramnegativos (el alimento de las amibas) o en crecimiento en medios sin bacterias en cultivos de tejidos. A la fecha, hay reportes de sólo unos cuatro pacientes que sobrevivieron a la infección por *Naegleria*. Todos fueron diagnosticados de manera temprana y recibieron tratamiento con dosis altas de anfotericina B en combinación con rifampicina.

El líquido cefalorraquídeo hematopurulento contiene trofozoítos de *Naegleria*

La epidemiología de la encefalitis por *Acanthamoeba* no se ha definido con claridad. Las infecciones por lo común afectan a personas de edad avanzada, con inmunodepresión; no suele existir antecedente de nadar en agua fresca. La amiba probablemente alcance el encéfalo por diseminación hematógena desde un sitio primario desconocido, tal vez el aparato respiratorio, piel u ojo. Se han reportado lesiones metastásicas. Desde el punto de vista histopatológico, las infecciones por *Acanthamoeba* producen encefalitis granulomatosa necrosante difusa (**figura 51-3**), con afección frecuente del mesencéfalo. En las lesiones pueden encontrarse quistes y trofozoítos. En individuos con SIDA se han encontrado úlceras cutáneas y nódulos duros que contienen amibas.

Acanthamoeba afecta personas de edad avanzada y con inmunodepresión

Encefalitis granulomatosa con presencia de quistes y trofozoítos

La evolución clínica de la enfermedad por *Acanthamoeba* es más prolongada que la de *Naegleria* y en ocasiones finaliza en recuperación espontánea; la enfermedad en hospedadores con inmunodepresión es invariablemente letal. El líquido cefalorraquídeo muestra una respuesta mononuclear. En ocasiones pueden visualizarse amibas en el líquido cefalorraquídeo, en muestras de biopsia, o bien pueden cultivarse a partir de muestras de líquido cefalorraquídeo. Los antisueros marcados con fluoresceína están disponibles en los *Centers for Disease Control and Prevention*. El diagnóstico definitivo suele establecerse por medios histológicos después de la muerte. Las amibas del género *Acanthamoeba* son sensibles a diversos fármacos, pero no se han realizado estudios de eficacia clínica.

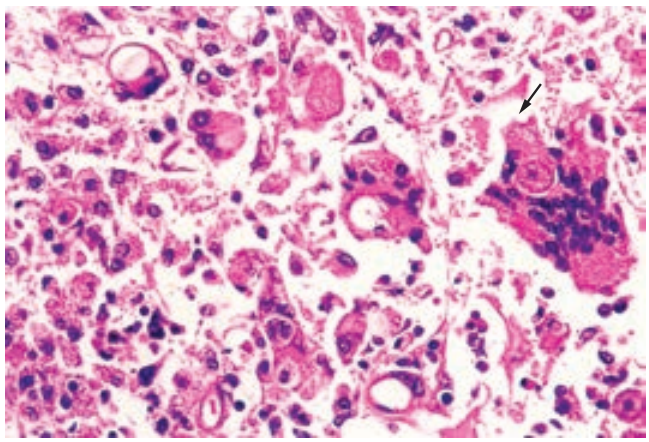


FIGURA 51-3. Encefalitis granulomatosa por *Acanthamoeba*. Un trofozoíto penetra en una célula epitelial en el lado derecho de la figura (flecha). Los óvalos vacíos en otras células son quistes colapsados. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Enfermedades más prolongadas con recuperación espontánea ocasional

OTRAS INFECCIONES POR *ACANTHAMOEBA*

En la enfermedad por *Acanthamoeba* se han reportado lesiones cutáneas, uveítis y ulceraciones corneales; estas últimas son graves y producen lesiones ulcerosas progresivas crónicas que pueden ocasionar ceguera. La infección por lo común aparece después de traumatismos corneales leves; en fechas más recientes se han reportado casos en usuarios de lentes de contacto blandos. Desde el punto de vista clínico, el dolor ocular intenso, infiltrado corneal anular paracentral y la maceración epitelial recurrente son útiles para distinguir esta entidad de la queratitis por herpes simple, que es más común. El diagnóstico puede confirmarse al demostrar quistes de pared doble, rugosos, en biopsias corneales o bien en raspados corneales utilizando preparaciones en fresco, frotis teñidos o técnicas con anticuerpos fluorescentes. Los cultivos de tejido corneal y de lentes de contacto con frecuencia son de utilidad cuando el laboratorio tiene tiempo para preparar medios de cultivos satisfactorios. La quimioterapia suele ser ineficaz a menos que se inicie en etapas muy tempranas de la evolución. La combinación de trasplante corneal y quimioterapia puede tener éxito en etapas avanzadas de la enfermedad, pero podría ser necesaria la enucleación del ojo para la curación de infecciones avanzadas. El tratamiento preferido consiste en la administración alternada de colirios de propamidina y neomicina por varios meses. En fechas recientes se ha reportado el uso exitoso de clotrimazol.

Las ulceraciones corneales se asocian con el uso de lentes de contacto

ESTUDIO DE CASO

PÉRDIDA DE PESO, DOLOR ABDOMINAL Y HEPATALGIA

Un estudiante de 21 años de edad asistió como misionero voluntario por dos años en un área rural de la región central de México. Cuatro meses después de su arribo desarrolló enfermedad diarreica leve con flatulencia y molestias abdominales que cedieron en forma espontánea en unas cuantas semanas. Seis semanas más tarde observó pérdida de peso progresiva de varias semanas de duración, febrícula y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen.

Regresó a EUA para valoración médica. El médico familiar encontró hepatomegalia a expensas del lóbulo derecho, dolorosa a la palpación. La ecografía confirmó la presencia de un absceso en dicha región.

Se consideró el diagnóstico de absceso hepático amibiano.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de los siguientes estudios de laboratorio sería de mayor utilidad para apoyar el diagnóstico del paciente?

A. Demostración de quistes en heces

B. Demostración en heces de trofozoítos que contengan eritrocitos

C. Aislamiento del microorganismo del absceso

D. Demostración de títulos elevados de anticuerpos séricos contra *E. histolytica*

■ El tratamiento preferido consistiría en:

A. Tetraciclinas

B. Anfotericina B

C. Clotrimazol

D. Metronidazol

■ El diagnóstico de meningoencefalitis amibiana se sugiere por el antecedente reciente de todos los siguientes factores, **excepto por**:

A. Exposición a contactos domésticos con enfermedad similar

B. Nadar en lagos de agua fresca

C. Baños en aguas termales

D. Nadar en albercas con agua clorada

RESPUESTAS

1(D), **2**(D), **3**(A)

CAPÍTULO 52

Flagelados

Al igual que las amibas, los protozoarios flagelados se encuentran ampliamente diseminados en la Naturaleza, se multiplican por fisión binaria y se desplazan por medio de organelos citoplásmicos de locomoción; sin embargo, la motilidad es más enérgica entre este grupo de microorganismos por la eficiencia de su aparato locomotor, el flagelo. Este organelo se origina de poros intracelulares conocidos como blefaroplastos, que se extienden a la pared celular en forma de un axonema filamentoso y continúan en el espacio extracelular como un flagelo libre. En algunas especies, los blefaroplastos son estructuras pares con una segunda estructura citoplásmica conocida como *cuerpo parabasal*. Se cree que esta estructura está compuesta de mitocondrias modificadas que controlan el movimiento flagelar. Ambas estructuras se tiñen con colorantes de ácidos nucleicos y en conjunto se denominan cinetoplasto.

En muchos flagelados el axonema, antes de salir de la célula, eleva un segmento de la pared externa en forma de un pliegue longitudinal. Esta membrana ondulante se desplaza conforme avanza el microorganismo, a menudo dando origen a su característico movimiento rotatorio. Los flagelos largos, en forma de látigo, pueden ser únicos o múltiples. El número es diferente para las especies individuales. Cuando se presenta más de un flagelo, cada uno tiene su blefaroplasto y axonema asociados.

Varios géneros de flagelados parasitan a los seres humanos, pero sólo cuatro inducen enfermedades de manera habitual: *Trichomonas*, *Giardia*, *Leishmania* y *Trypanosoma*. *Trichomonas* y *Giardia* son microorganismos no invasores que colonizan la luz del tubo digestivo y aparato genitourinario y se diseminan sin un hospedador intermedio. La enfermedad tiene baja morbilidad y distribución cosmopolita. Por otra parte, *Leishmania* y *Trypanosoma* son parásitos que invaden sangre y tejidos y que producen enfermedades de alta morbilidad, con frecuencia letales. Estos hemoflagelados requieren un insecto como hospedador intermedio para su transmisión. Como consecuencia, sus estados patológicos asociados se limitan a nichos semitropicales y tropicales donde habitan estos hospedadores intermedios.

FLAGELADOS LUMINALES NO INVASORES

Los flagelados luminales pueden encontrarse en boca, vagina o intestino en la mayor parte de los vertebrados y es común que un hospedador porte más de una especie. Los seres humanos pueden actuar como hospedadores y como reservorio para ocho especies (**cuadro 52-1**), pero sólo dos causan enfermedad. *Giardia lamblia* coloniza el tubo digestivo y *Trichomonas vaginalis* coloniza la vagina y el aparato genital.

Se encuentran en la flora de los vertebrados

Son organismos elongados u ovales que por lo común miden de 10 a 20 µm de longitud. A menudo poseen un citostoma (abertura bucal) rudimentario y organelos como discos de succión o axostilos, que los ayudan a conservar su posición intraluminal. Se les reconoce con facilidad en líquidos corporales o secreciones por su rápida motilidad y algunos pueden identificarse de manera especí-

CUADRO 52-1 Flagelados luminales que infectan humanos

FLAGELADO	PATÓGENO PARA HUMANOS	SITIO
Giardia lamblia	+	Intestino
Dientamoeba fragilis	?	Intestino
Chilomastix mesnili	–	Intestino
Enteromonas hominis	–	Intestino
Retortamonas intestinalis	–	Intestino
Trichomonas hominis	–	Intestino
Trichomonas tenax	–	Boca
Trichomonas vaginalis	+	Vagina

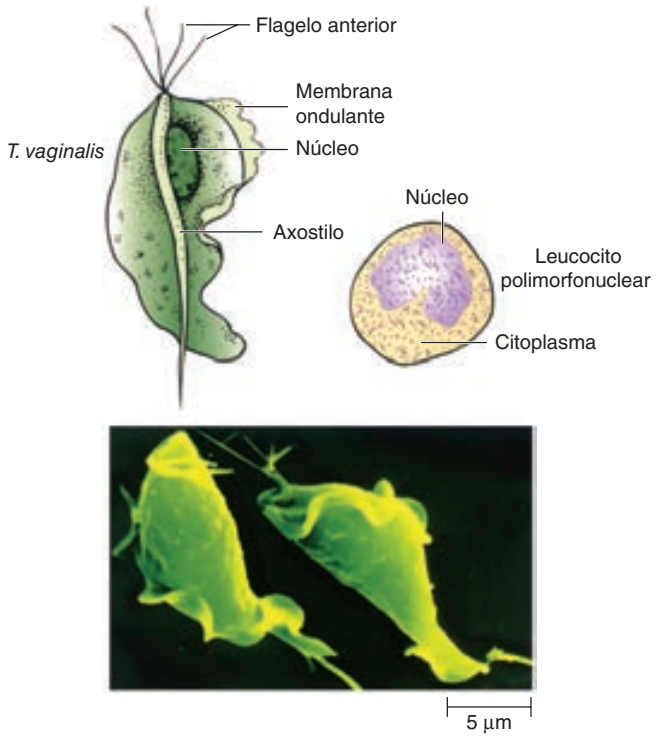


FIGURA 52-1. *Trichomonas vaginalis.* Se muestran el parásito y sus estructuras con relación al tamaño de un leucocito polimorfonuclear (arriba). La micrografía inferior ilustra su uso para la motilidad. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

fica en preparaciones no teñidas. Todos pueden cultivarse en medios artificiales.
Se caracterizan por su morfología y rápida motilidad

Algunos flagelados luminales, sobre todo *T. vaginalis*, poseen sólo una etapa de trofozoíto y pasan de un hospedador a otro por contacto físico directo. La mayor parte de estos parásitos, incluida *Giardia lamblia*, poseen formas de trofozoíto y de quiste. Esta última es la forma infecciosa y se transmite a través de vía fecal-oral. Se ha encontrado transmisión de persona a persona en poblaciones donde las medidas sanitarias inadecuadas o la mala higiene personal favorecen la diseminación.
Pueden o no tener una etapa de quiste

Trichomonas vaginalis

Parasitología

Tres miembros del género *Trichomonas* parasitan a los humanos (cuadro 52-1), pero sólo *T. vaginalis* se ha establecido como patógeno. Las tres especies tienen similitudes morfológicas, pero es rara la confusión durante la identificación por la especificidad de sus hábitat.
Tres parásitos del género *Trichomonas* tienen morfología similar

El trofozoíto de *T. vaginalis* es ovalado y por lo común mide 7 por 15 µm (**figura 52-1**). El parásito duplica su tamaño y en ocasiones se recupera en individuos asintomáticos y en cultivos. En preparaciones teñidas, se observa en la región anterior un solo núcleo, elongado, y un citostoma pequeño. Cuenta con cinco flagelos muy cercanos uno de otro. Cuatro salen inmediatamente de la célula y el quinto sigue un trayecto posterior y corre sobre el borde externo de la membrana ondulante. Sobre la base de esta membrana se encuentra una estructura estriada conocida como **costa**. Un microtúbulo visible contiene una barra de sostén o axostilo que divide el trofozoíto en sentido longitudinal y protruye través de su extremo posterior. Se cree que la punta de esta estructura es útil para la unión y puede ser la causante del daño producido por el parásito. En preparaciones en fresco no teñidas, *T. vaginalis* se identifica por su axostilo y por movimientos no direccionales, en sacudidas.
El axostilo es una estructura que protruye y que podría mediar la fijación

Los organismos pueden cultivarse en medios artificiales bajo condiciones anaerobias con un pH de 5.5 a 6.0. Los nutrientes solubles se absorben a través de la membrana celular. Material particulado, lo que incluye bacterias, leucocitos y en ocasiones eritrocitos, puede ser fagocitado a través de cualquier área de la superficie celular. Fermentan diversos carbohidratos en forma similar a como lo hacen las bacterias anaerobias. *T. vaginalis* carece de una forma quística, pero el trofozoíto puede sobrevivir fuera del hospedador humano por una o dos horas en superficies húmedas. En orina, semen y agua, es viable hasta por 24 horas, lo que lo hace uno de los trofozoítos de protozoarios más resistentes. Los intentos por infectar animales de laboratorio han tenido éxito limitado.
Se pueden cultivar *in vitro*
No hay formas quísticas, pero sobrevive unas cuantas horas fuera del hospedador

Tricomoniasis

CÁPSULA CLÍNICA

La tricomoniasis es una enfermedad de transmisión sexual que produce vaginitis con dolor, leucorrea y disuria. La infección fluctúa a lo largo de semanas o meses. Los varones por lo común cursan asintomáticos, pero pueden tener uretritis o prostatitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La tricomoniasis es una enfermedad cosmopolita que suele transmitirse por contacto sexual. Se calcula que 3 millones de mujeres en EUA y 180 millones de mujeres en todo el mundo adquieren cada año esta enfermedad; 25% de las mujeres con vida sexual activa sufren infección en algún momento durante su vida; 30 a 70% de los varones se encuentran parasitados, al menos en forma transitoria. Como sería de esperarse, la probabilidad de adquirir la enfermedad se correlaciona directamente con el número de contactos sexuales.

Las infecciones son poco comunes en mujeres adultas que no han tenido relaciones sexuales, en tanto que las cifras pueden ser hasta de 70% entre prostitutas, parejas sexuales de pacientes infectados o individuos con otras enfermedades venéreas. En mujeres, la incidencia máxima de tricomoniasis se encuentra entre los 16 y 35 años de edad, pero existe una prevalencia relativamente elevada en el grupo de edad de 30 a 50 años.

Por lo común la transmisión es por contacto sexual
La prevalencia está relacionada con la actividad sexual
Es poco común la transmisión no venérea

La transmisión no venérea es poco frecuente. La transferencia del microorganismo al lavar en conjunto la ropa, puede explicar, al menos en parte, la alta frecuencia de la infección que se observa en mujeres que se encuentran internadas en instituciones. Se ha observado que recién nacidas en ocasiones portan *T. vaginalis*, que tal vez adquirieron durante el paso a través del conducto del parto. Las altas concentraciones de estrógenos maternos producen una disminución transitoria del pH vaginal de la niña, lo que la hace más susceptible a la colonización. En unas cuantas semanas, disminuyen las concentraciones de estrógenos, la vagina recupera su estado premenárquico y se elimina el parásito.

PATOGENIA E INMUNIDAD

El contacto directo de *T. vaginalis* con el epitelio escamoso del aparato genitourinario ocasiona la destrucción de las células epiteliales afectadas y el desarrollo de una reacción inflamatoria neutrofílica y hemorragia petequial. La patogenia precisa de estos cambios se desconoce. El microorganismo no es invasor y no se ha demostrado la presencia de toxinas extracelulares. Sin embargo, la expresión de una glucoproteína parasitaria de 200 kd parece correlacionarse con las manifestaciones clínicas. Los cambios en el pH ambiental, flora microbiana y estado hormonal de la vagina así como factores inherentes al parásito parecen modular la gravedad de los cambios histopatológicos. Puede demostrarse la presencia de reacciones inmunitarias de tipo humoral, secretorio y celular en la mayor parte de las mujeres infectadas, pero son de poca utilidad diagnóstica y no parecen producir inmunidad importante desde el punto de vista clínico.

Los parásitos dañan las células epiteliales con las que se ponen en contacto

Tricomoniasis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

En mujeres, *T. vaginalis* produce vaginitis persistente. Casi 50% cursan asintomáticas al momento del diagnóstico, pero la mayor parte de ellas desarrollan manifestaciones clínicas en los seis meses siguientes. Casi 75% desarrolla leucorrea, que suele acompañarse de prurito vulvar o sensación urente (50%), dispareunia (50%), disuria (50%) y olor desagradable (10%). Los síntomas suelen persistir por semanas o meses y su intensidad es fluctuante. A menudo, las manifestaciones empeoran durante la menstruación y el embarazo. Al final, los cambios ceden, incluso aunque la paciente continúe portando el parásito. En mujeres asintomáticas, la exploración revela mucosa vaginal y endocervical eritematosa. En casos graves hay hemorragias petequiales y erosiones extensas. Es característico, pero poco común, encontrar un endocérvix rojizo, granuloso, friable (cuello uterino "en fresa"). Por lo general se observa abundante leucorrea acumulada en el fondo uterino posterior. Aunque por lo común se describe como secreción poco viscosa, amarillenta, espumosa, la secreción con frecuencia carece de estas características. La tricomoniasis puede incrementar el riesgo de parto prematuro y aumentar la susceptibilidad a las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Vaginitis crónica que dura semanas o meses

La uretra y próstata son sitios habituales para la tricomoniasis en varones; en ocasiones pueden verse afectadas las vesículas seminales y el epidídimo. Las infecciones suelen ser asintomáticas, tal vez por la eficacia con la cual son eliminados los microorganismos del aparato reproductor por medio de la micción. Los varones sintomáticos refieren disuria y secreción no purulenta escasa. En casos poco comunes se ha reportado uretritis purulenta aguda. Debe sospecharse tricomoniasis en varones que presentan uretritis no gonocócica o antecedentes de infecciones previas por tricomonas, o bien, exposición reciente a mujeres con tricomoniasis.

La infección uretral y prostática en varones suele ser asintomática

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tricomoniasis depende de la detección e identificación morfológica del microorganismo en el aparato reproductor. La identificación se lleva a cabo con mayor facilidad al examinar preparaciones en fresco en busca de microorganismos con movilidad. En mujeres, la muestra apropiada es una gota de secreción vaginal; en varones puede utilizarse el exudado uretral o el sedimento urinario después de masaje prostático. Aunque muy específicas cuando son positivas, las preparaciones en fresco tienen sensibilidad de 50 a 60%. Con mayor probabilidad serán negativas en individuos asintomáticos o con síntomas leves y en mujeres que se han aplicado duchas vaginales en las 24 horas previas. Las preparaciones con frotis con tinción de Giemsa o de Papanicolaou han demostrado poca utilidad adicional. La introducción reciente de sistemas comerciales que permiten el examen microscópico directo y rápido sin la necesidad de obtener muestras diarias puede favorecer esta situación. Las pruebas de inmunofluorescencia directa con anticuerpos tienen sensibilidad de 70 a 90%. Los cultivos del parásito, aunque más sensibles, requieren varios días para obtener resultados y con frecuencia no se encuentran disponibles.

En la mayor parte de los casos es suficiente realizar un examen en fresco en busca de trofozoítos móviles

TRATAMIENTO

El metronidazol administrado por vía oral es extremadamente eficaz en las dosis recomendadas, con tasas de curación de más de 95% para todas las infecciones por tricomonas; puede administrarse en dosis única o por siete días. El tratamiento simultáneo de la pareja sexual puede disminuir la posibilidad de infecciones recurrentes, en particular cuando se utiliza tratamiento de una dosis para el caso índice. Por la actividad de tipo disulfiram del metronidazol, debe suspenderse el consumo de alcohol durante el tratamiento. Este fármaco no debe consumirse durante el primer trimestre del embarazo por el riesgo de actividad teratógena. El uso en los dos últimos trimestres del embarazo tiene pocas probabilidades de ser nocivo, pero debe reservarse para pacientes cuyos síntomas no pueden controlarse en forma adecuada con tratamiento

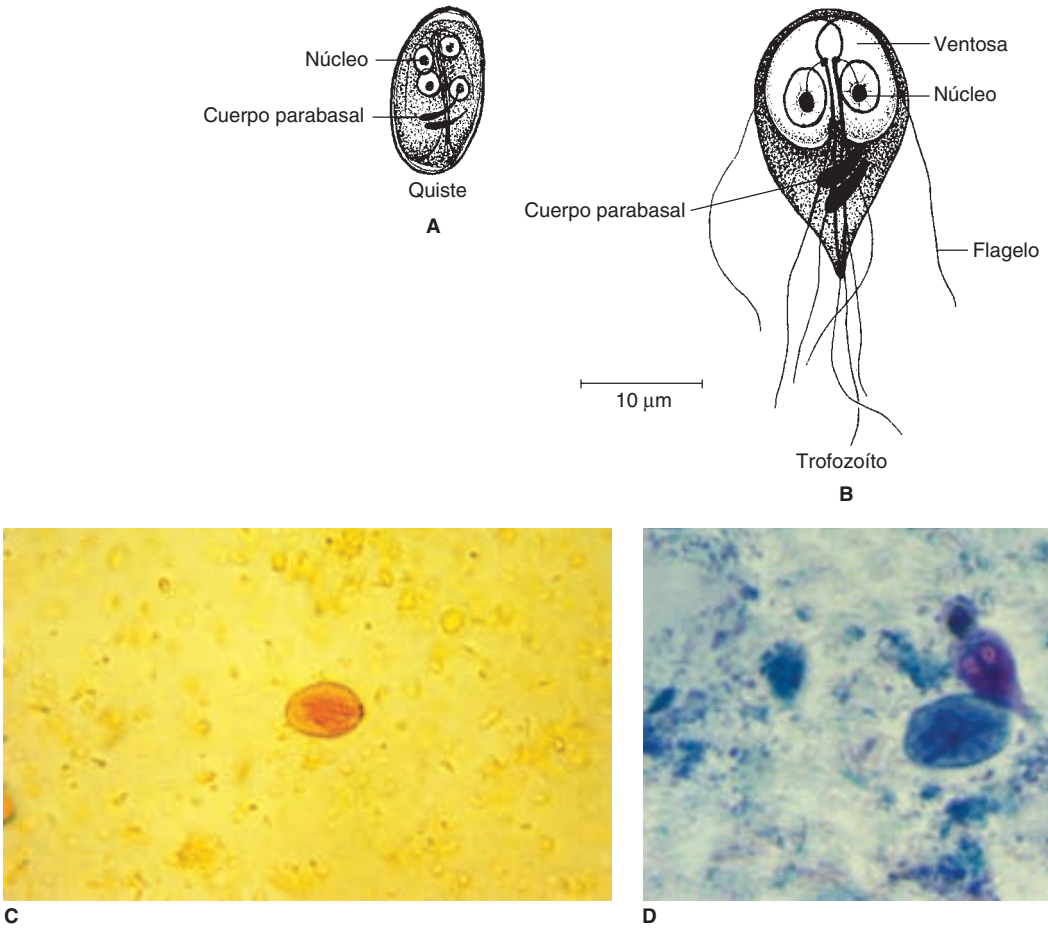


FIGURA 52-2. ***Giardia lamblia*. A.** Estructuras del quiste. **B.** Estructuras del trofozoíto. **C.** Quiste en heces en preparación de yodo. **D.** Trofozoíto en heces. (C y D, reproducidas con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

local. El tratamiento con metronidazol a largo plazo con altas dosis ha mostrado ser carcinógeno en roedores. No se ha descrito asociación con cáncer en humanos hasta la fecha y en ausencia de un fármaco alternativo apropiado, debe continuarse mediante el uso de metronidazol.

El metronidazol cura a 95% de los casos

Giardia lamblia

Parasitología

Anton von Leeuwenhoek describió por primera vez *Giardia lamblia* hace 300 años, cuando examinó sus propias evacuaciones diarreicas en uno de sus primeros microscopios primitivos. Sin embargo, no fue hasta varias décadas más tarde cuando el flagelado cosmopolita se consideró como patógeno en EUA. De los seis protozoarios flagelados conocidos que parasitan el tubo digestivo de humanos, sólo uno, *Dientamoeba fragilis,* se ha asociado en forma creíble con la enfermedad. Se cree que la confirmación o refutación definitiva de su patogenicidad no debe esperar otros 300 años.

A diferencia de *T. vaginalis*, *Giardia* posee las formas tanto quística como de trofozoíto (**figura 52-2**). Es un trofozoíto en forma de rayo de bicicleta de 9 a 21 µm de longitud, 5 a 15 µm de ancho y 2 a 4 µm de grosor. Cuando se observa desde arriba, el microorganismo tiene dos núcleos y cuerpos parabasales centrales que le dan el aspecto de una cara con dos ojos con una boca torcida. La presencia de cuatro pares de flagelos (anterior, lateral, ventral y posterior) refuerza esta imagen al sugerir la presencia de cabello y barba. Estos parásitos colonizan el duodeno y yeyuno, donde proliferan en un entorno alcalino y absorben los nutrientes del tubo digestivo. Se desplazan sobre la capa mucosa en la base de las microvellosidades (**figura 52-3**) con movimiento peculiar en forma de volteretas o de "caída de hoja" con la ayuda de una gran ventosa ventral que las une al borde en cepillo del epitelio intestinal. Los organismos no fijos pueden ser evacuados por el flujo fecal hacia el colon.

Etapas de trofozoíto y de quiste

Se desplazan sobre el duodeno y yeyuno con un movimiento "en volteretas"

En el colon descendente, si el tiempo de tránsito lo permite, los flagelos se retraen hacia las vainas citoplásmicas y se elimina un quiste liso de color claro. Estas formas son ovaladas y un poco más

FIGURA 52-3. Giardiasis. Micrografía electrónica de barrido de trofozoítos de *Giardia lamblia* en el intestino del ser humano. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

pequeñas que los trofozoítos. Con la maduración se dividen las estructuras internas, dando origen a un microorganismo con cuatro núcleos que porta dos discos de succión, cuatro cuerpos parabasales y ocho axonemas. Cuando se fijan y tiñen, el citoplasma se separa de la pared del quiste en forma característica. El quiste maduro, que es la forma infecciosa del parásito, puede sobrevivir en agua fría por más de dos meses y resistir a las concentraciones de cloro que suelen utilizarse en los sistemas de agua municipal. Se transmiten de un hospedador a otro por vía fecal-oral. En el duodeno de un nuevo hospedador el citoplasma se divide para dar origen a dos trofozoítos binucleados.

En el colon se desarrollan formas quísticas
Se transmiten quistes resistentes de un hospedador a otro

Los parásitos del género *Giardia* están entre los de distribución más amplia de los protozoarios intestinales; se encuentran en peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos. Al inicio, se supuso que las cepas de *Giardia* que existen en diferentes animales eran específicas para el hospedador; con base en esta información se describieron casi 40 diferentes especies. Ahora se ha reconocido que algunas cepas pueden infectar a múltiples hospedadores animales y, por tanto, la práctica de asignar un estado de especie para cada hospedador en el que se recuperaba un parásito hoy se considera inválida. Por desgracia, aún no hay acuerdo general sobre los métodos alternativos para asignar la especie. Con base en la morfología del cuerpo parabasal central se han descrito tres grupos de *Giardia* diferentes desde el punto de vista morfológico.

Amplia distribución en el reino animal

Giardiasis

CÁPSULA CLÍNICA

La giardiasis es una infección intestinal adquirida de fuentes de agua no tratada y más a menudo cursa sintomática. Cuando se presenta la enfermedad, suele ser como diarrea que dura hasta cuatro semanas con evacuaciones fétidas y grasosas. También hay dolor, náusea y vómito.

EPIDEMIOLOGÍA

La giardiasis tiene distribución cosmopolita; su prevalencia es mayor en áreas con medidas sanitarias inadecuadas, así como en población incapaz de mantener una buena higiene personal. En los países en vías de desarrollo las tasas de infección pueden alcanzar 25 a 30%; en EUA se encuentra *Giardia lamblia* en 4% de las muestras de heces enviadas para estudio parasitológico, lo que hace que en ese país éste sea el parásito intestinal identificado más a menudo. Se presenta en todas las edades y en todos los grupos socioeconómicos, pero más a menudo se ven afectados niños pequeños y adultos jóvenes. Los niños con deficiencias de inmunoglobulinas están más propensos a adquirir infecciones por flagelados, tal vez por la deficiencia de inmunoglobulina A intestinal. La giardiasis también es común entre personas que trabajan en guarderías. Se han observado tasas de ataque de más de 90% en poblaciones ambulatorias que no están capacitadas para el uso del retrete (uno o dos años de edad) que se encuentran en tales instituciones, lo que sugiere la transmisión directa del parásito de persona a persona. La frecuencia con la que se observan casos secundarios entre contactos familiares refuerza esta probabilidad. Sin duda, la diseminación fecal directa también es causante de la alta tasa de infecciones entre varones homosexuales. En varios estudios recientes, la prevalencia de giardiasis, amibiasis o ambas en esta población varía de 11 a 40% y tiene correlación estrecha con el número de contactos sexuales orales-anales.

La transmisión se facilita por mala higiene y deficiencia de IgA
Altas tasas de ataque en guarderías
La giardiasis es común en varones homosexuales

También se ha documentado la transmisión de *G. lamblia* a través del agua y con menos frecuencia, a través de los alimentos y tal vez explique la frecuencia con la cual los estadounidenses que viajan a países en vías de desarrollo adquieren la infección. A diferencia del síndrome de diarrea bacteriana típica que se observa en los viajeros, la diarrea inicia en forma tardía durante un viaje y puede persistir por varias semanas. Se han reportado más de 20 brotes epidémicos por agua en EUA. Las fuentes han incluido agua sin tratar de lagos o riachuelos, agua municipal contaminada con agua de drenaje y agua clorada pero con filtración inadecuada. En unos cuantos de estos brotes epidémicos, los datos epidemiológicos

sugieren que los mamíferos silvestres, en particular los castores, han actuado como reservorio. Los gatos y perros domésticos, que en fechas recientes han demostrado tener una alta prevalencia de infestación por *Giardia lamblia*, también pueden actuar como reservorios para las infecciones de humanos.

La diarrea del viajero adquirida por agua o alimentos puede durar semanas

Los castores y otros mamíferos son posibles fuentes de contagio

PATOGÉNESIS

Las manifestaciones de la enfermedad parecen estar relacionadas con malabsorción intestinal, en particular de grasa y carbohidratos. Se ha demostrado deficiencia de disacaridasas con intolerancia a la lactosa, alteración de las concentraciones de peptidasas intestinales y disminución de la absorción de vitamina B_{12}. Aún no se comprende bien el mecanismo patógeno preciso que es causante de estos cambios. Mecanismos que se han sugerido son el bloqueo mecánico de la mucosa intestinal por grandes cantidades de *Giardia*, la lesión del borde en cepillo de las microvellosidades por el disco de succión del parásito, la desconjugación de sales biliares inducida por el parásito, alteración de la motilidad intestinal y recambio acelerado del epitelio mucoso e invasión de la mucosa. Ninguno de éstos se correlaciona bien con las manifestaciones clínicas. Los individuos con malabsorción grave tienen colonización yeyunal con bacterias entéricas o levaduras, lo que sugiere que estos microorganismos pueden actuar de manera sinérgica con *Giardia*. Sin embargo, la erradicación de los microorganismos asociados no tiene resultados uniformes en cuanto a la mejoría clínica. Las biopsias de yeyuno en ocasiones revelan aplanamiento de las microvellosidades y un infiltrado inflamatorio, cuya gravedad se correlaciona en términos generales con la enfermedad clínica. La malabsorción y las lesiones de yeyuno se han corregido con el tratamiento específico. La demostración de trofozoítos ocasionales en la submucosa hace surgir la posibilidad de que estos cambios reflejen daño mediado por linfocitos T.

Aún se desconoce la base para la malabsorción y modificaciones histopatológicas de yeyuno

INMUNIDAD

La susceptibilidad a la giardiasis se relaciona con varios factores, lo que incluye la virulencia de la cepa, tamaño del inóculo, aclorhidria o hipoclorhidria y anomalías inmunitarias. En un estudio experimental se expuso a personas con dosis variables, desde 10 quistes; sufrieron parasitismo de manera uniforme cuando se ingirieron 100 o más quistes. Varios trabajadores observaron la frecuencia con la cual ocurre la giardiasis en individuos con aclorhidria o hipoclorhidria. Es común la reinfección, pero la aparición frecuente de giardiasis en individuos con enfermedades inmunitarias, aunada a su rareza en individuos de edad avanzada, sugiere que en humanos se desarrolla una inmunidad protectora, aunque incompleta. Estudios en animales han demostrado que anticuerpos de IgA secretora (sIgA) específicos para *Giardia* inhiben la unión de los trofozoítos al epitelio intestinal, tal vez al bloquear las lectinas de superficie del parásito. Además, se sabe que anticuerpos IgM o IgG contra los trofozoítos y el complemento parecen ser capaces de destruir trofozoítos de *Giardia*.

Factores predisponentes incluyen hipoclorhidria y trastornos inmunitarios

Giardiasis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

En situaciones endémicas, casi dos terceras partes de las personas infectadas con giardiasis cursan asintomáticas. En brotes epidémicos, la tasa de pacientes asintomáticos/sintomáticos suele invertirse. Cuando esto ocurre, los síntomas inician una a tres semanas después de la exposición y por lo común incluyen diarrea, que es de inicio súbito y explosiva. Las heces son fétidas, de aspecto grasoso y flotan. Carecen de moco o sangre y es común el dolor tipo cólico en la porción superior del abdomen. La presencia de grandes cantidades de gas intestinal produce distensión abdominal, eructos y abundantes flatos; puede haber náusea, vómito y febrícula. La enfermedad aguda por lo común se resuelve en 1 a 4 semanas; sin embargo, en niños puede persistir por meses, lo que ocasiona malabsorción significativa, pérdida de peso y desnutrición.

En regiones endémicas son comunes las infecciones subclínicas

Se caracteriza por evacuaciones diarreicas, dolor abdominal cólico, flatos y evacuaciones grasas

En muchos adultos, la fase aguda de la giardiasis a menudo se continúa con una fase subaguda o crónica que se caracteriza por episodios intermitentes de evacuaciones de consistencia blanda, flatulencia, pirosis y pérdida de peso que persiste por semanas o meses. En ocasiones, los pacientes niegan haber experimentado el síndrome agudo descrito antes. En la mayor parte de los casos, los síntomas y los microorganismos desaparecen en forma espontánea. Es común que persista la intolerancia a la lactosa después de la erradicación del microorganismo. Este trastorno puede confundirse con una infección continua y el paciente podría recibir tratamiento innecesario.

Infecciones subagudas y crónicas con pérdida de peso en adultos

Puede persistir la intolerancia a la lactosa

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de giardiasis se establece al encontrar quistes en heces formadas o trofozoítos en evacuaciones diarreicas, secreciones duodenales o muestras de biopsia de yeyuno. En pacientes con síntomas agudos, por lo común puede demostrarse la presencia del parásito al examinar de una a tres muestras de heces procesadas con técnicas apropiadas de concentración y tinción. En casos crónicos, la excreción de parásitos a menudo es intermitente, haciendo más difícil la confirmación parasitológica. Muchos de estos pacientes pueden diagnosticarse al examinar muestras tomadas a intervalos de una semana durante 4 a 5 semanas. Otro método consiste en recolectar secreciones duodenales y estudiarlas en busca de trofozoítos en preparaciones tricromas o con tinción de Giemsa. Hay varios inmunoanálisis o inmunoensayos enzimáticos disponibles en el comercio y que son fiables para la detección directa del antígeno del parásito en heces. Parecen ser tan sensibles y específicos como el examen microscópico. El parásito puede hacerse crecer en cultivo, pero los métodos no se utilizan de manera sistemática en el estudio diagnóstico.

Es diagnóstica la demostración de trofozoítos y quistes en heces o en secreciones de aspiración duodenal

Con inmunoanálisis enzimáticos se detectan antígenos de *Giardia* en heces

TRATAMIENTO

A la fecha se cuenta con cuatro fármacos para el tratamiento de la giardiasis en EUA: clorhidrato de quinacrina, metronidazol, furazolidona y paromomicina. La quinacrina y metronidazol son un poco más eficaces (70 a 95%) y se prefieren para pacientes que pueden ingerir tabletas. La furazolidona se utiliza en la población pediátrica porque está disponible en forma de suspensión líquida, pero sus tasas de curación son inferiores. Estos tres fármacos requieren administración por 5 a 7 días. El tinidazol es un fármaco oral seguro y eficaz como tratamiento de una sola dosis. Por la posibilidad de diseminación de persona a persona, es importante examinar y, si es necesario, dar tratamiento a los contactos físicos cercanos del paciente infectado, lo que incluye compañeros de juego en las guarderías, miembros de la familia y contactos sexuales. Ninguno de los fármacos antes mencionados debe utilizarse en mujeres embarazadas por el riesgo de teratogenicidad. La paromomicina no se absorbe, pero es menos eficaz y puede utilizarse en mujeres embarazadas.

Se cuenta con varios fármacos

Deben revisarse a los contactos estrechos

PREVENCIÓN

Los excursionistas deben evitar la ingestión de agua no tratada, incluso en regiones remotas, por la posibilidad de contaminación con heces de animales infectados. La desinfección adecuada puede lograrse con tabletas de un compuesto halógeno en concentraciones más elevadas de las que por lo común se logran en los sistemas de agua municipal. La seguridad de estos procedimientos es consecuencia de procedimientos adicionales de floculación y filtración.

Evitar el consumo de agua de superficie no tratada

FLAGELADOS EN SANGRE Y TEJIDOS

Dos de los principales géneros de hemoflagelados son patógenos para los humanos, *Leishmania* y *Trypanosoma*. Colonizan y se reproducen en el intestino de hospedadores específicos como insectos. Cuando estos vectores se alimentan de mamíferos susceptibles, el parásito penetra el sitio de alimentación e invade la sangre, los tejidos o ambos de un nuevo hospedador y se multiplica para dar origen a la enfermedad. El ciclo vital se completa cuando un segundo insecto ingiere la sangre con los tejidos del mamífero infectado. Durante su paso a través del insecto y del hospedador vertebrado, los flagelados sufren un cambio en el desarrollo. En el interior del intestino del gusano (y en medios de cultivo) el microorganismo asume las formas de promastigote (*Leishmania*) o epimastigote (*Trypanosoma*) (**figura 52-4**). Estos protozoarios son móviles y fusiformes y tienen un extremo posterior romo y un extremo anterior agudo a partir del cual se proyecta un solo flagelo, el cual mide de 15 a 30 µm de longitud y de 1.5 a 4.0 µm de ancho. En el promastigote, el cinetoplasto está ubicado en el extremo anterior y el flagelo sale de la célula de inmediato. El cinetoplasto del epimastigote, por el contrario, está ubicado en la región central, justo por delante del núcleo vesicular. El flagelo transcurre en dirección anterior en el borde libre de la membrana ondulante antes de salir de la célula. En hospedadores mamíferos, los hemoflagelados aparecen como tripomastigotes (*Trypanosoma*) o amastigotes (*Leishmania*, *T. cruzi*). La primera circula en el torrente sanguíneo y tiene un aspecto muy similar al del epimastigote, con la excepción de que el cinetoplasto

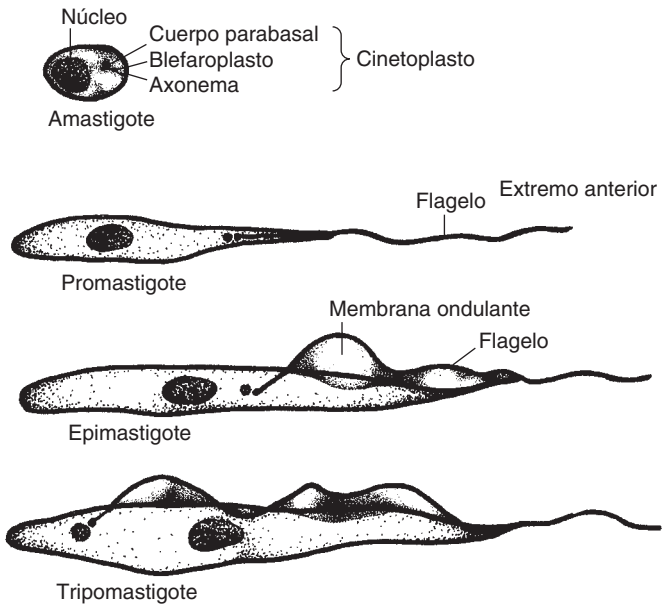


FIGURA 52-4. Etapas en el ciclo vital de hemoflagelados (*Trypanosoma*).

se encuentra en el extremo posterior del parásito. La etapa de amastigote se encuentra intracelular. Es redonda u oval, mide 1.5 a 5.0 µm de diámetro y contiene un núcleo claro con cariosoma central. Posee un cinetoplasto y un axonema pero no hay un flagelo libre.

El ciclo de vida incluye la etapa del huésped

El promastigote y el epimastigote se forman en insectos

El tripomastigote y el amastigote se forman en humanos

Las formas flageladas se mueven en espiral y todas se reproducen por fisión binaria longitudinal. El flagelo no se divide; más bien el segundo se genera a partir de una de las dos células hijas. El microorganismo utiliza carbohidratos obtenidos de los líquidos corporales del hospedador en respiración aerobia.

Leishmania

Parasitología

Los parásitos del género *Leishmania* son intracelulares estrictos de mamíferos. Varias cepas pueden infectar a los humanos; son similares desde el punto de vista morfológico, lo que produce cierta confusión al momento de asignar la especie. La identificación definitiva de estas cepas requiere de análisis de isoenzimas, anticuerpos monoclonales, densidades de flotación del DNA del cinetoplasto, hibridación de DNA y análisis de fragmentos de restricción de endonucleasa o cariotipificación cromosómica utilizando electroforesis de campo en pulsos. Muchas cepas pueden simplemente colocarse en uno de los cuatro grupos principales con base en sus características serológicas, bioquímicas, de cultivo, nosológicas y por su comportamiento. Con fines de claridad, estos grupos se revisan para cada especie individual. No obstante, cada una contiene diversas cepas que pueden clasificarse como especies separadas o subespecies con base en los criterios de algunos autores. Los micro-

organismos pueden propagarse en hámsters y en diversos medios de cultivo líquidos disponibles en el comercio.

Las diferentes especies son similares desde el punto de vista morfológico; difieren en cuanto a sus características moleculares

TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se estima que más de 20 millones de personas en todo el mundo sufren de leishmaniasis y que 1 o 2 millones más de individuos adquieren cada año la infección. *Leishmania tropica* en el Continente Europeo y *L. mexicana* en América producen lesión cutánea localizada o úlceras, que se conocen en el lenguaje popular como úlcera oriental o úlceras del chiclero; *L. braziliensis* es la causa de leishmaniasis mucocutánea americana (espundia) y *L. donovani* es el agente causal de kala azar, una enfermedad visceral diseminada.

La úlcera cutánea o la infección visceral (kala azar) constituye la infección primaria

Los cuatro parásitos son transmitidos por jejenes flebotomos; estos insectos pequeños, delicados, de corta vida se encuentran en madrigueras de animales y en grietas en regiones tropicales y subtropicales. Por la noche se alimentan de una amplia gama de hospedadores mamíferos. Los amastigotes ingeridos en el curso de una comida adquieren la forma de promastigote flagelado, se multiplican en el intestino y por último migran hacia la cavidad bucal. Cuando el insecto se alimenta la siguiente vez de un hospedador humano o animal, los promastigotes presentes en la boca se inyectan en la piel del nuevo hospedador junto con péptidos salivales capaces de desactivar los macrófagos del hospedador. A continuación activan el complemento por la vía clásica o alterna (*L. donovani*) y son opsonizadas con C3, la cual media la unión a los receptores del complemento CR1 y CR3 de los macrófagos. Después de la fagocitosis, los promastigotes pierden sus flagelos y se multiplican como amastigotes redondos en el fagolisosoma. En frotis teñidos, los parásitos adquieren un aspecto distintivo y se han denominado cuerpos de Leishman-Donovan. La supervivencia intracelular es mediada por un lipofosfoglucano y por abundancia de fosfatasa ácida unida a la membrana, que inhibe el estallido oxidativo de los macrófagos o desactiva las enzimas lisosómicas. La multiplicación continua ocasiona la rotura del fagocito y la liberación de células hijas. Algunas pueden ser captadas por los jejenes durante la alimentación; la mayor parte invaden células mononucleares cercanas.

Los cuatro grupos se transmiten por la alimentación nocturna de los jejenes

La activación del complemento media la unión a los macrófagos

Hay supervivencia intracelular al inhibir los mecanismos de destrucción del macrófago

Los amastigotes liberados de los macrófagos pueden infectar a los jejenes que se alimentan

La continuación de este ciclo ocasiona una proliferación intensa de histiocitos. La evolución de la enfermedad en este punto depende de la especie del parásito y de la respuesta de los linfocitos T del hospedador. Las células T CD4+ del tipo T_H1 secretan interferón gamma en respuesta a antígenos de leishmania; éstos, a su vez, activan a los macrófagos para destruir a los amastigotes intracelulares mediante la producción de óxido nítrico, que es muy tóxico. En las formas cutáneas localizadas de leishmaniasis, esta respuesta inmunitaria da origen al desarrollo de reacción cutánea tardía positiva (leishmanina), infiltración linfocítica, reducción en el número de parásitos y por último la desaparición espontánea de la lesión cutánea primaria. En infecciones por *L. braziliensis* esta secuencia puede continuarse semanas o meses más tarde mediante la aparición de metástasis mucocutáneas. Estas lesiones secundarias son muy destructivas, tal vez como consecuencia de la hipersensibilidad del hospedador a los antígenos del parásito.

En la enfermedad cutánea localizada, la respuesta inmunitaria celular produce curación espontánea

Metástasis mucocutáneas en las infecciones por *L. braziliensis*

Algunas cepas de *L. tropica* y *L. mexicana* no desencadenan una respuesta inmunitaria intracelular eficaz en ciertos hospedadores. Tales pacientes parecen tener linfocitos T supresores selectivos que median la anergia a antígenos de *Leishmania*. En consecuencia, no hay infiltración de linfocitos o disminución en el número de parásitos. Las pruebas cutáneas continúan negativas y las lesiones cutáneas se diseminan y se vuelven crónicas (leishmaniasis cutánea difusa). En infecciones por *L. donovani*, hay una inhibición más espectacular de la respuesta T_H1. Los parásitos del género *Leishmania* son capaces de diseminarse a través del torrente sanguíneo hasta órganos viscerales, tal vez por la resistencia relativa de *L. donovani* a las propiedades microbicidas naturales del suero normal y a su capacidad de sobrevivir mejor a 37 °C que las cepas de *Leishmania* que causan lesiones cutáneas. Aunque la diseminación se asocia con el desarrollo de anticuerpos circulantes, éstos no parecen tener una función protectora y pueden ser causantes del desarrollo de glomerulonefritis a través de la producción de complejos inmunitarios. En el **cuadro 52-2** se muestra un resumen de las respuestas inmunitarias en diferentes formas de leishmaniasis.

Se observa falta de respuesta inmunitaria celular en infecciones diseminadas y crónicas

CUADRO 52-2 Respuesta inmunitaria a la leishmaniasis

ENFERMEDAD EN HUMANOS	PARÁSITO	PRUEBA CUTÁNEA DE LEISHMANINA	NÚMERO DE LINFOCITOS	NÚMERO DE PARÁSITOS	PRONÓSTICO	TÍTULOS DE ANTICUERPOS HUMORALES
Úlcera cutánea localizada (úlcera oriental, úlcera del chiclero, uta)	*L. tropica*	Positiva	Muchos	Pocos	Bueno	Bajos
Lesiones mucocutáneas (espundia)	*L. mexicana*	Positiva	Muchos	Pocos	Malo	Bajos
Enfermedad cutánea diseminada	*L. braziliensis*					
Enfermedad de Etiopía	*L. tropica*[a]	Negativa	Pocos	Muchos	Malo	Altos
Enfermedad americana	*L. mexicana*[a]					
Enfermedad visceral diseminada (kala azar)	*L. donovani*	Negativa	Pocos	Muchos	Malo	Altos

[a] Diferentes subespecies de este parásito causan úlceras cutáneas localizadas.

Leishmaniasis cutánea localizada

EPIDEMIOLOGÍA

La leishmaniasis cutánea es una zoonosis de roedores tropicales y subtropicales. Es en particular común en regiones de Asia central, subcontinente de la India, Medio Oriente, África, litoral del Mediterráneo, Centroamérica y Sudamérica. En esta última, *L. mexicana* infecta varias especies de roedores arborícolas. Los humanos se ven afectados cuando penetran en regiones forestales para recolectar chicle para la elaboración de goma de mascar y son picados por jejenes. En el hemisferio occidental, el jerbo del desierto y los roedores excavadores actúan como reservorios para *L. tropica*. La infección en personas ocurre cuando habitantes de regiones rurales se ponen en contacto estrecho con las madrigueras de estos animales. En la región del Mediterráneo, sur de Rusia y en la India la enfermedad humana afecta a habitantes de zonas urbanas, sobre todo niños. En esta situación, el perro doméstico actúa como reservorio, aunque algunos jejenes pueden también transmitir *L. tropica* directamente de persona a persona.

Distribución geográfica relacionada con reservorios humanos y de roedores

Los cánidos actúan como reservorio en casos de enfermedad urbana

Leishmaniasis cutánea localizada

MANIFESTACIONES

Las lesiones por lo común aparecen en las extremidades o cara (oído en el caso de úlceras de chiclero) semanas a meses después de la picadura de un jején (**figura 52-5**). En primer lugar aparecen como pápula pruriginosa, a menudo acompañada de linfadenopatía regional. En unos cuantos meses, las pápulas se ulceran y producen cráteres indoloros con bordes eritematosos y elevados, bordes bien delimitados y base granulosa. Pueden formarse lesiones satélite alrededor del borde de la úlcera primaria y fusionarse con ella. En algunos pacientes se observan múltiples lesiones primarias. Ocurre cicatrización espontánea en 3 a 12 meses, dejando una cicatriz plana, despigmentada. En ocasiones las lesiones no cicatrizan, en particular en la oreja, ocasionando destrucción progresiva del pabellón de la misma. La curación por lo general se continúa con una respuesta inmunitaria específica y permanente contra la cepa. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pueden observarse múltiples lesiones diseminadas que no cicatrizan.

Ulceración cutánea crónica, que cede en forma espontánea

Inmunidad específica contra la cepa

TRATAMIENTO

En regiones endémicas, el diagnóstico de leishmaniasis cutánea localizada se establece con bases clínicas y se confirma por la demostración del microorganismo en el borde activo de la úlcera. El material obtenido por biopsia, legrado o aspiración se extiende en un portaobjetos o se corta, se tiñe y más tarde se realiza exploración microscópica en busca de lesiones patognomónicas de cuerpos de Leishman-Donovan. El material también puede cultivarse en medios líquidos. La prueba cutánea de leishmanina se vuelve positiva en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad y permanece así de por vida. En fechas recientes se ha demostrado que un número pequeño de parásitos del género *Leishmania* pueden detectarse en tejidos por la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y las cepas se distinguen con sondas dirigidas al DNA del cinetoplasto. Estas técnicas, aunque no se encuentran ampliamente disponibles, permiten el diagnóstico directo, rápido y específico de todas las infecciones por *Leishmania*.

Demostración de cuerpos de Leishman-Donovan o el cultivo de tejido obtenido por biopsia

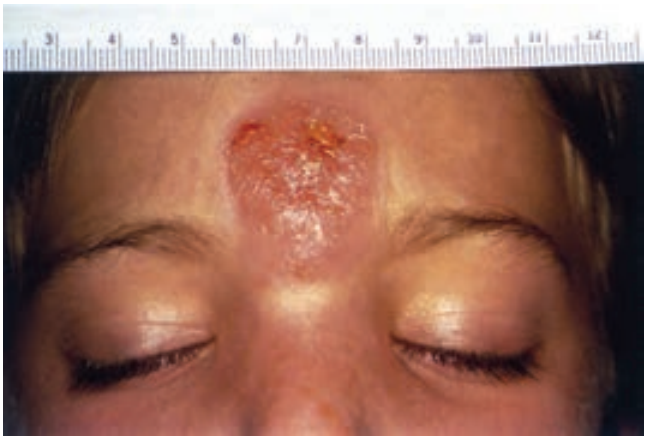


FIGURA 52-5. Leishmaniasis cutánea. Lesión bien desarrollada en la frente de una niña de siete años de edad. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Los pacientes con lesiones pequeñas, menores desde el punto de vista estético, que no afectan las mucosas, deben ser vigilados cuidadosamente y sin tratamiento. Los fármacos de antimonio pentavalente y la anfotericina B liposómica han demostrado ser eficaces como fármacos quimioterapéuticos para individuos con lesiones más graves. En fechas recientes, el cetoconazol e itraconazol, solos o en combinación con los fármacos antes mencionados, parecen ser eficaces en algunas formas de leishmaniasis cutánea. Las sobreinfecciones bacterianas se tratan con antibióticos apropiados. Medidas profilácticas incluyen el control del vector (jején) con el uso de repelentes de insectos y de pantallas de malla fina en los domicilios.

Leishmaniasis mucocutánea

EPIDEMIOLOGÍA

L. braziliensis causa una infección natural en los roedores de bosques grandes de la región tropical de América Latina. El jején transmite la infección a humanos que participan en actividades militares, constructores de caminos, individuos que trabajan en regiones de la jungla para la creación de nuevos asentamientos y en otros casos.

Los roedores son reservorios para *L. braziliensis*

Leishmaniasis mucocutánea

MANIFESTACIONES

De 1 a 4 semanas después de la exposición al jején se desarrolla una lesión cutánea primaria similar a la úlcera oriental. En ocasiones presenta curación espontánea. Más a menudo, aumenta de tamaño en forma progresiva y a menudo produce lesiones distantes. Después de un periodo de semanas o años, en 2 a 50% de las pacientes se observan lesiones dolorosas, destructivas y metastásicas de mucosas en boca, nariz y en ocasiones perineo. En ocasiones pasan décadas y la lesión primaria se resolvió por completo antes de manifestarse en forma de metástasis. La destrucción del tabique nasal produce la nariz característica "de tapir". La relación del paladar duro y de la laringe puede ocasionar afonía del paciente. En individuos de raza negra, las lesiones a menudo son tumoraciones polipoides grandes, hipertróficas que deforman los labios y carrillos. Son comunes la fiebre, anemia, pérdida de peso e infecciones bacterianas secundarias. En individuos con SIDA pueden observarse lesiones de las mucosas causadas por otros parásitos del género *Leishmania* después de la diseminación visceral.

Las lesiones primarias dan metástasis a las regiones bucal y nasal

TRATAMIENTO

El diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea se establece al encontrar el microorganismo en las lesiones que se describieron para la leishmaniasis cutánea localizada. La propensión a dar metástasis a sitios mucocutáneos es específica de ciertas especies y subespecies y, por tanto, es de gran importancia clínica la identificación precisa del microorganismo causal, como se describió en la introducción. La prueba cutánea con leishmanina da resultados positivos y la mayor parte de los pacientes tienen anticuerpos detectables. Como se describió para la leishmaniasis cutánea, hoy en día es posible proporcionar un diagnóstico rápido, directo y específico para la especie a través del uso de PCR y sondas dirigidas al DNA del cinetoplasto.

El tratamiento se lleva a cabo con los fármacos descritos antes en el apartado para kala azar. Las lesiones avanzadas a menudo son resistentes al tratamiento y son comunes las recaídas. Los pacientes curados son inmunes a la reinfección. Las medidas de control diferentes al uso de repelentes para insectos y de mallas protectoras en los domicilios son imprácticas por la naturaleza selvática de la enfermedad.

La detección del microorganismo es similar a la de leishmaniasis cutánea

Leishmaniasis visceral diseminada (kala azar)

EPIDEMIOLOGÍA

El kala azar es causado por *L. donovani*; es una enfermedad de regiones tropicales y subtropicales de todos los continentes con excepción de Australia. Sus patrones epidemiológicos y clínicos varían de una región a otra. En África los roedores actúan como reservorio primario. Ocurren casos en humanos de manera esporádica y la enfermedad a menudo es aguda y muy letal. En los continentes europeo y asiático y en América Latina, el perro doméstico es el reservorio más común. La enfermedad en personas es endémica, y afecta principalmente a niños, con una evolución subaguda a crónica. En la India, el humano es el único reservorio conocido y la transmisión se lleva a cabo por jejenes antropofílicos. La enfermedad recurre en forma epidémica a intervalos de 20 años, cuando una nueva generación de niños y adultos jóvenes no inmunizados aparece en la comunidad. Parece existir una elevada incidencia de leishmaniasis visceral en pacientes con infección por VIH. En apariencia, la inmunodepresión inducida por el VIH facilita la adquisición de la enfermedad o permite la reactivación de una infección latente.

Existen diferencias geográficas marcadas en los reservorios y en la gravedad de la enfermedad

PATOGÉNESIS

Después de que el hospedador es picado por un jején infectado, los parásitos se diseminan en el torrente sanguíneo y son captados por los macrófagos del bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, piel e intestino delgado. La proliferación histiocítica en estos órganos produce aumento de tamaño con atrofia o sustitución del tejido normal.

Los parásitos invaden macrófagos del sistema reticuloendotelial

Kala azar: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La mayor parte de las infecciones por kala azar cursan asintomáticas; se tornan sintomáticas años más tarde durante periodos de inmunodepresión del hospedador. La enfermedad sintomática más a menudo se manifiesta 3 a 12 meses después de la adquisición del parásito. A menudo es leve y cede en forma espontánea. Un pequeño número de individuos infectados desarrolla las manifestaciones clásicas de kala azar. La fiebre, que puede estar presente, suele ser de inicio súbito o gradual; persiste por dos a ocho semanas y más tarde desaparece, sólo para reaparecer a intervalos irregulares durante la evolución de la enfermedad. Es característica la fiebre con dos picos de elevación térmica al día, pero es una manifestación poco común. La diarrea y la malabsorción son comunes en los casos que ocurren en la India, dando origen a pérdida progresiva de peso y debilidad. Los datos a la exploración física incluyen adenomegalias y hepatomegalia, esplenomegalia masiva y edema. En personas de piel clara con frecuencia se observa una pigmentación grisácea de la cara y manos, de donde proviene el nombre de la enfermedad (kala azar, enfermedad negra). La anemia con la palidez y taquicardia resultantes suelen ser típicas en casos avanzados. La trombocitopenia induce la formación de petequias y hemorragias de mucosas. El recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser inferior a 4 000/mm^3; la agranulocitosis con infecciones bacterianas secundarias contribuye a la letalidad de esta enfermedad. Hay un incremento notable en las concentraciones séricas de inmunoglobulina G, pero no tienen utilidad en la protección. Los complejos de antígeno-anticuerpo circulantes están presentes y tal vez sean causantes de la glomerulonefritis que se observa en esta enfermedad.

Fiebre recurrente, de inicio tardío; enfermedad crónica, diarrea
Manifestaciones sistémicas graves
Glomerulonefritis por complejos inmunitarios

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de kala azar se establece al demostrar la presencia del microorganismo en aspirados tomados de la médula ósea, bazo, hígado o ganglios linfáticos. En la forma de kala azar de la India se encuentra *L. donovani* en los monocitos circulantes. Pueden realizarse frotis, tinción y análisis de muestras en busca de los cuerpos típicos de Leishman-Donovan (amastigotes en fagocitos mononucleares) o cultivarse en medios artificiales, en animales de experimentación o por ambos métodos. Como se describió para la leishmaniasis cutánea, un número limitado de laboratorios de concentración puede proporcionar un diagnóstico rápido, directo, específico para la especie a través del uso de PCR y sondas para el DNA del cinetoplasto. Los resultados de las pruebas cutáneas de leishmanina son negativos durante la enfermedad activa, pero se tornan positivos después del tratamiento exitoso.

Demostración de los cuerpos de Leishman-Donovan o cultivos

La tasa de mortalidad en casos de kala azar sin tratamiento es de 75 a 90%. El tratamiento con fármacos de antimonio pentavalente disminuye la tasa en forma espectacular; sin embargo, el tratamiento inicial falla hasta en 30% de los casos en África, y 15% de aquellos que responden finalmente presentarán una recaída. Los casos resistentes se tratan con fármacos más tóxicos como pentamidina, anfotericina B o anfotericina B liposómica. El alopurinol y el interferón-γ han demostrado ser útiles como tratamientos auxiliares en casos resistentes. Las medidas de control se dirigen al vector *Phlebotomus* con el uso de insecticidas residuales y con la eliminación de los mamíferos que actúan como reservorios y tratamiento de los casos en humanos, con eliminación de los perros infectantes.

Las tasas de mortalidad son de hasta 90% sin tratamiento

Tripanosoma africano

Parasitología

Los tripanosomas que producen estas enfermedades son idénticos desde el punto de vista morfológico y serológico. En consecuencia, se consideran variantes de una sola especie, *Trypanosoma brucei*. Las tres subespecies, conocidas como *T. brucei gambiense*, *T. brucei rhodesiense* y *T. brucei brucei,* pueden distinguirse con base en sus características biológicas, tipos de zimodema, morfología mitocondrial y patrones de hibridación de DNA. Todas sufren cambios similares en el desarrollo en la evolución de su paso entre los hospedadores mamíferos e insectos. Durante la ingestión por el mosquito tsé-tsé (*Glossina* spp.) y después de un periodo de multiplicación en el intestino medio, los parásitos migran a las glándulas salivales del insecto y adquieren la forma de epimastigote. En semanas se transforman en tripomastigotes metacíclicos, con lo que se convierten en infecciosos para mamíferos. Cuando el mosquito se alimenta de nuevo, se inoculan los parásitos que se encuentran en la saliva del mismo. En el hospedador mamífero adquieren glucoproteínas de superficie muy variables, se multiplican de manera extracelular y finalmente invaden el torrente sanguíneo. Durante las etapas iniciales de la parasitemia, algunos tripomastigotes se elongan para convertirse en microorganismos delgados, de 30 µm o más de longitud y se dividen cada 5 a 10 horas. Por razones en apariencia independientes de la respuesta inmunitaria del hospedador, la multiplicación finalmente se reduce. Algunas formas pierden sus flagelos y asumen un aspecto corto, las cuales tienen mitocondrias más desarrolladas y parece que son particularmente infecciosas para el insecto hospedador. Cerca del final del episodio de parasitemia, ambos tipos morfológicos pueden observarse en las muestras de sangre. Una cepa individual de *T. brucei* puede cambiar las características antigénicas de su cubierta glucoproteínica en cuanto a su secuencia y en forma predecible. Una cepa es capaz de producir docenas, quizá cientos de estos tipos de variables antigénicas, cada una codificada por su propio gen estructural. El repertorio genético parece ser específico para cada cepa. La expresión de genes individuales parece estar controlada por la duplicación secuencial y la transferencia subsiguiente de cada gen (copia vinculada con la expresión) para una o más áreas del genoma que participan en la expresión génica.

Se reconocen tres subespecies de *T. brucei*

Las formas de epimastigote y tripomastigote se desarrollan en la mosca tsé tsé

La forma infecciosa del tripomastigote se inyecta en el torrente sanguíneo del hospedador mamífero a partir de la saliva del mosquito

La variación antigénica de la cubierta glucoproteínica de tripomastigotes se debe a la modificación de la expresión de genes preexistentes

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)

CÁPSULA CLÍNICA

La tripanosomiasis africana es una meningoencefalitis muy letal transmitida a las personas por mosquitos hematófagos del género *Glossina*. Ocurre en dos formas diferentes desde el punto de vista clínico y epidemiológico: enfermedad del sueño de África occidental o de Gambia y enfermedad del sueño de África oriental o de Rodesia. El nagana es una enfermedad del ganado causada por un tripanosoma con relación estrecha y que hace que más de 10 millones de km^2 de la región central de África sean inapropiados para la cría de ganado.

EPIDEMIOLOGÍA

La mosca tsé tsé y, en consecuencia, la enfermedad del sueño, se encuentran confinados a las regiones centrales de África entre los dos grandes desiertos de ese continente: el Sahara en el norte y el Kalahari en el sur. Casi 50 millones de personas viven en esta región y 10 000 a 20 000 adquieren la enfermedad del sueño cada año. Se han reportado brotes epidémicos en varias localizaciones en la región endémica en las últimas dos décadas, en parte como consecuencia de las guerras intestinas en esta región que han interrumpido los programas de control. Se calcula que casi 20 000 estadounidenses viajan a regiones endémicas cada año, pero desde 1967 se han diagnosticado menos de dos docenas de casos de tripanosomiasis africana en estadounidenses.

La mosca tsé tsé está confinada a la región central de África

Las moscas tsé tsé de los ríos se encuentran en las galerías forestales que bordean los ríos de África central y occidental y actúan como vectores para la enfermedad de Gambia. Estos insectos no son antropófilos exclusivos, pero parece que los humanos son el principal reservorio del parásito. La tasa de infección en personas se ve afectada por la proximidad con el agua, pero rara vez excede 2 a 3% en situaciones no epidémicas. No obstante, la extrema cronicidad de la enfermedad en humanos asegura su transmisión continua.

Las personas son el principal reservorio para la enfermedad del sueño de África occidental; su cronicidad asegura su mantenimiento

En cambio, la enfermedad del sueño de Rodesia es transmitida por moscas locales en las grandes sabanas de África oriental que se alimentan de la sangre de antílopes pequeños que habitan estas regiones. El antílope actúa como el principal reservorio del parásito, aunque se ha documentado la transmisión de persona a persona y de ganado a humanos. La gente por lo común sufre la infección sólo cuando entran a la sabana para cazar o para hacer pastar a sus animales domésticos. A la fecha, Sudán es el único país donde aún se encuentran las formas de la enfermedad del sueño de Gambia y Rodesia. A la fecha, hay poca evidencia de coinfección con tripanosomas africanos y VIH, tal vez porque la primera es sobre todo de distribución rural y la última se concentra en las ciudades.

Los antílopes de la sabana son reservorios de la tripanosomiasis de África oriental; la infección de las personas es incidental

PATOGÉNESIS

La multiplicación de los tripomastigotes en el sitio de la inoculación produce una lesión inflamatoria localizada. Después del desarrollo del chancro, el microorganismo se disemina a través de los conductos linfáticos hasta el torrente sanguíneo, induciendo adenomegalia proliferativa. La parasitemia subsiguiente por lo común es de baja intensidad y recurrente. Conforme se producen anticuerpos del hospedador (en forma predominante IgM) contra los antígenos de superficie de una oleada particular de parasitemia, se unen al microorganismo, dando origen a su destrucción por lisis y por opsonización. Desaparece el tripomastigote de la sangre y reaparece tres a ocho días más tarde conforme se originan nuevas variantes antigénicas. Las recurrencias gradualmente se tornan menos regulares y frecuentes, pero pueden persistir por semanas hasta años antes de desaparecer por completo. Durante la evolución de la parasitemia, los tripanosomas se ubican en los vasos sanguíneos de pequeño calibre del corazón y en el sistema nervioso central (SNC). Esta ubicación da origen a proliferación endotelial e infiltrado perivascular de células plasmáticas y linfocitos. En el encéfalo pueden ocurrir hemorragia y panencefalitis con desmielinización.

Se forma un chancro local en el sitio de la inoculación y aparece linfadenitis

Parasitemia intermitente con variación antigénica

Los parásitos se localizan en los vasos sanguíneos del corazón y SNC con vasculitis local

Se desconocen cuáles son los mecanismos por los que los tripanosomas producen vasculitis. La infección estimula una activación policlonal masiva, inespecífica, de linfocitos B, producción de grandes cantidades de inmunoglobulina M (por lo común 8 a 16 veces las concentraciones normales) y supresión de otras respuestas inmunitarias. La mayor parte de esta reacción está constituida por anticuerpos protectores específicos que finalmente participan en el control de la parasitemia. No obstante, algunos consisten en anticuerpos heterófilos inespecíficos, anticuerpos contra DNA y factor reumatoide. La destrucción inducida por anticuerpos de los tripanosomas libera variantes nucleares y antígenos citoplásmicos con la producción de complejos inmunitarios circulantes. Muchos autores consideran que estos complejos son causantes en gran medida de la anemia y de la vasculitis que se observan en la enfermedad.

Altas concentraciones de IgM, lo que incluye anticuerpos específicos e inespecíficos

Los complejos inmunitarios pueden causar anemia y vasculitis

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño): aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

El chancro del tripanosoma aparece 2 o 3 días después de la picadura de la mosca tsé tsé en forma de un nódulo elevado, eritematoso, en alguna superficie expuesta del cuerpo. Con el inicio de la parasitemia, 2 a 3 semanas más tarde el paciente desarrolla episodios de fiebre recurrente, linfadenopatía dolorosa, lesiones cutáneas, cefalea y alteraciones del estado mental. En la forma de Rodesia, la afección miocárdica y del SNC inicia en 3 a 6 semanas; 6 a 9 meses más tarde aparecen insuficiencia cardiaca, convulsiones, coma y muerte. La enfermedad del sueño de Gambia progresa con mayor lentitud. Los episodios de fiebre persisten a menudo por años antes de la aparición gradual de las manifestaciones del SNC. La actividad espontánea disminuye de manera progresiva, se merma la capacidad de atención y el paciente debe ser estimulado para comer o hablar. Se presentan trastornos de lenguaje, temblores, se pierde el control de los esfínteres y ocurren convulsiones con episodios de parálisis transitoria. En la etapa terminal, el paciente desarrolla infecciones intercurrentes letales o cae finalmente en estado de coma.

Pápula rojiza y elevada en superficies expuestas

Manifestaciones de parasitemia 2 a 3 semanas más tarde

Afección tardía del SNC

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se establece por el examen microscópico de aspirado de ganglios linfáticos, sangre o líquido cefalorraquídeo en busca de tripomastigotes (**figura 52-6**). En etapas tempranas de la enfermedad a menudo pueden observarse microorganismos muy móviles en un frotis en fresco; la identificación requiere la revisión de un frotis teñido en forma apropiada. Si estas pruebas resultan negativas, puede centrifugarse la sangre y examinarse una preparación teñida de la cubierta leucocítica. La inoculación de ratas o ratones puede ser de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad de Rodesia. También puede realizarse la detección en busca de aumento de las concentraciones de IgM en sangre y líquido cefalorraquídeo o anticuerpos específicos contra tripanosoma por diversas técnicas. Una prueba simple de aglutinación en tarjeta, que puede realizarse con sangre obtenida por punción de la punta del dedo, puede proporcionar confirmación serológica en unos cuantos minutos. Sondas de DNA específicas contra subespecies pueden ser de utilidad para la identificación de microorganismos en muestras clínicas.

Se buscan tripomastigotes en aspirados de ganglios linfáticos, sangre y líquido cefalorraquídeo

Puede ser necesaria la inoculación en animales en caso de la enfermedad de Rodesia

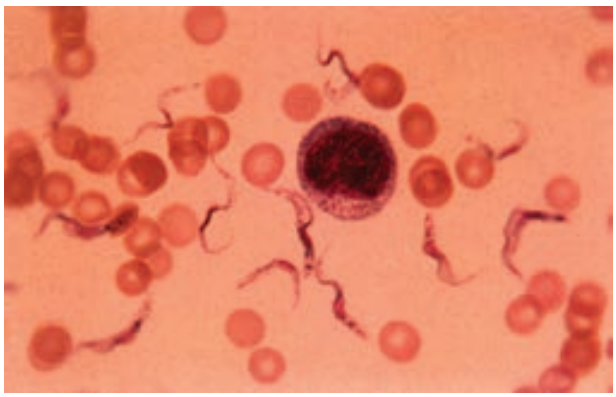


FIGURA 52-6. Enfermedad del sueño africana. *Trypanosoma brucei* en un frotis sanguíneo de rutina. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr., Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

TRATAMIENTO

Siempre debe realizarse punción lumbar antes de iniciar el tratamiento por enfermedad del sueño. Si la muestra revela datos de afección del SNC, deben utilizarse fármacos que penetran la barrera hematoencefálica; por desgracia, el fármaco más eficaz de este tipo es el melarsoprol, un compuesto derivado de arsénico muy tóxico. Aunque este fármaco en ocasiones produce encefalopatía hemorrágica letal, su uso está indicado por los resultados invariablemente letales de la enfermedad no tratada del sistema nervioso central. La eflornitina es un inhibidor de la descarboxilación de ornitina que parece capaz de curar la enfermedad del SNC causada por *T. brucei gambiense*, ya sea solo o en combinación con suramina, sin los efectos secundarios graves relacionados con el melarsoprol; por desgracia, es muy costoso y su eficacia es variable en infecciones por *T. brucei rhodesiense*. Si no hay afección del SNC, puede utilizarse un fármaco menos tóxico, como la suramina, pentamidina o eflornitina. En tales casos, la tasa de curación es elevada y la recuperación completa.

La selección de fármacos depende de si hay o no afección del SNC
Sin afección del SNC la recuperación a menudo es completa

PREVENCIÓN

Aunque se han intentado diversas medidas para controlar a la mosca tsé tsé, lo que incluye uso de insecticidas, deforestación y la introducción de machos estériles en la población de tales insectos, ninguna ha probado ser de utilidad práctica. De la misma forma, la erradicación de los reservorios de la enfermedad mediante la detección temprana y tratamiento de casos en humanos, así como la destrucción de las formas silvestres ha tenido éxito limitado. Se están llevando a cabo intentos para desarrollar vacunas eficaces, pero esto se ha complicado por la variabilidad antigénica de la mayor parte de los tripomastigotes. Puede lograrse cierto grado de protección personal con repelentes de insectos y ropa protectora. En alguna ocasión se recomendó el uso profiláctico de pentamidina, pero hoy en día ha disminuido el entusiasmo por este tratamiento.

No se ha obtenido éxito con el control de los vectores o de los reservorios

Trypanosoma americano

Parasitología

Los tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi* tienen relación estrecha con *T. brucei* y al igual que ellos, se diseminan a partir del sitio de la inoculación para circular en la sangre periférica de los hospedadores mamíferos; sin embargo, su ciclo de desarrollo difiere en varios aspectos. Los más significativos incluyen que *T. cruzi* no se multiplica de manera extracelular. Los tripomastigotes circulantes deben invadir las células hísticas, perder sus flagelos y asumir la forma de amastigote antes de que pueda ocurrir la fisión binaria. La multiplicación continua ocasiona distensión y finalmente rotura de las células hísticas. Los parásitos liberados se convierten a tripomastigotes y nuevamente alcanzan la circulación sanguínea. Esta nueva generación de tripomastigotes puede invadir otras células del hospedador, con lo que se continúa el ciclo en los mamíferos. También pueden ser ingeridos por un redúvido que se está alimentando y desarrollar epimastigotes en el intestino medio del insecto. Al completar el ciclo en el invertebrado, los parásitos migran al intestino posterior y son eliminados como tripomastigotes infecciosos cuando defeca el redúvido en el proceso de alimentarse nuevamente de sangre. Este proceso puede recurrir en cada alimentación hasta por dos años. La infección de un nuevo hospedador inicia cuando el tripomastigote contamina ya sea el sitio de alimentación o las mucosas.

Ciclo en mamíferos con tripomastigotes extracelulares que no se encuentran en división y amastigotes intracelulares en división
El ciclo en invertebrados produce tripomastigotes en el insecto
Los insectos redúvidos permanecen infectantes hasta por dos años

T. cruzi comprende varias cepas, cada una con su propia distribución geográfica característica, preferencias hísticas y virulencia. Estas cepas pueden diferenciarse una de otra con antisueros específicos y por diferencias en sus isoenzimas y patrones de restricción de DNA. Todas son idénticas desde el punto de vista morfológico. En muestras de sangre, los tripomastigotes pueden distinguirse de los de *T. brucei* por su forma característica en C o en U, membrana estrecha y ondulante y cinetoplasto grande.

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)

CÁPSULA CLÍNICA

La tripanosomiasis americana es una enfermedad producida por *T. cruzi* y que se transmite por insectos redúvidos. Desde el punto de vista clínico, la infección se manifiesta como enfermedad febril aguda en niños y enfermedad cardiaca o gastrointestinal crónica en adultos.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Chagas afecta a 16 a 18 millones de personas en la región geográfica que se extiende desde Centroamérica hasta el

sur de Argentina y cada año produce alrededor de 50 000 muertes. En estas regiones, es la principal causa de enfermedad cardiaca, constituyendo casi 25% de todas las defunciones en el grupo de edad de 25 a 44 años. La transmisión ocurre principalmente en entornos rurales, donde los insectos redúvidos pueden encontrar refugio en madrigueras de animales y en grietas y paja de viviendas mal construidas. Este insecto alado grande (3 cm) sale de su escondite por las noches para alimentarse de los hospedadores dormidos. Tiene predilección por picar cerca de los ojos o labios, de donde surgió su sobrenombre de "insecto besucón" e "insecto asesino". La mayor parte de nuevas infecciones en estas regiones ocurren en niños. La infección también puede adquirirse *in utero* y, con menos frecuencia, a través de la alimentación al seno materno.

Enfermedad de Chagas en Sudamérica y Centroamérica

Los "insectos besucones" se alimentan por la noche en regiones rurales

Además de los humanos, varios animales silvestres y domésticos, lo que incluye ratas, gatos, perros, zarigüeyas y armadillos, actúan como reservorios para la enfermedad de Chagas. La asociación estrecha de muchos de sus hospedadores con la gente que viven tiende a amplificar la incidencia de la enfermedad en humanos y la dificultad para su control.

Otros animales silvestres y domésticos actúan como reservorios y amplifican la transmisión

El trasplante de órganos y las infecciones relacionadas con la transfusión son un problema que crece con rapidez en entornos urbanos en regiones endémicas. La recrudescencia de la infección latente se ve más a menudo en individuos con inmunodepresión, lo que incluye a personas con infección por VIH. En el futuro cercano se espera que la enfermedad pueda detenerse de manera sustancial con estudios de detección más eficaces en los bancos de sangre.

Se calcula que en EUA a la fecha viven más de 50 000 latinoamericanos inmigrantes infectados. Se ha encontrado que *T. cruzi* vive en hospedadores vertebrados e invertebrados en la región sudoccidental de EUA y existe la posibilidad de transmisión sostenida del microorganismo en ese país. La evidencia serológica sugiere que la adquisición de infección en seres humanos en esta región es poco común, y la aparición de casos autóctonos, evidentes en la clínica, es poco común. La mayor parte de estas infecciones se adquieren a través de transfusiones de sangre.

PATOGÉNESIS

La multiplicación del parásito en el sitio de entrada estimula la acumulación de neutrófilos, linfocitos y líquido hístico, dando origen a la formación de un chancro local o chagoma. La diseminación subsiguiente del microorganismo con invasión de las células hísticas produce una enfermedad febril que puede persistir por 1 a 3 meses y ocasiona daño orgánico amplio. Puede afectarse cualquier célula del hospedador nucleada, pero aquellas con origen mesenquimatoso, en especial las cardiacas, músculo estriado, músculo liso y células nerviosas de los ganglios son particularmente susceptibles. La entrada a la célula se facilita por la unión a fibronectina de la célula del hospedador; una proteína de superficie de 60 kd de *T. cruzi* (penetrina) parece favorecer la adhesión. Después de la penetración, el tripomastigote escapa del fagolisosoma a través de la producción de una proteína formadora de poros, se transforma en amastigote y se multiplica libremente en el citoplasma para producir un seudoquiste, una célula del hospedador muy aumentada de tamaño y muy distorsionada que contiene múltiples microorganismos (**figura 52-7**). Con la rotura del seudoquiste, muchos de estos parásitos liberados se desintegran, desencadenando una reacción inflamatoria intensa con destrucción del tejido circundante. El desarrollo de respuesta inmunitaria celular dependiente de anticuerpos ocasiona al final la destrucción de parásitos de *T. cruzi* y la terminación de la fase aguda de la enfermedad.

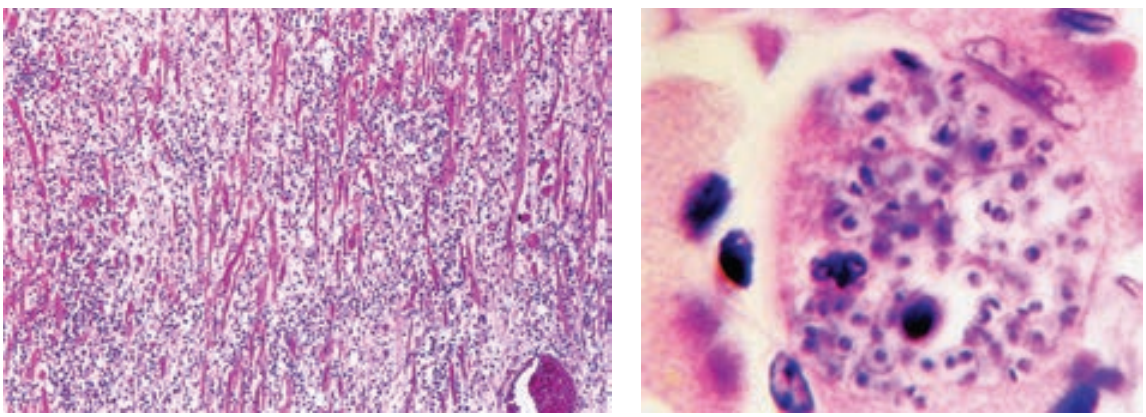
Chancro local en el sitio de inoculación

La entrada a las células mesenquimatosas se ve favorecida por una proteína de superficie que se une a la fibronectina

La proteína formadora de poros facilita el escape del fagolisosoma

Se forman seudoquistes por la multiplicación citoplásmica en las células del hospedador

Los antígenos parasitarios liberados durante la fase aguda pueden unirse a la superficie de células hísticas, haciéndolas más susceptibles a la destrucción por la respuesta inmunitaria del hospedador. Se ha sugerido que algunos de éstos ocasionan la producción de anticuerpos que presentan reacción cruzada con los tejidos del hos-



A B

FIGURA 52-7. Enfermedad de Chagas. A. Miocarditis aguda con atrofia de las fibras musculares, que se encuentran separadas por células inflamatorias. **B.** Amastigotes de *Trypanosoma cruzi* agrupados en una miofibrilla en el mismo caso. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

pedador, e inician una reacción inflamatoria autoinmunitaria sostenida en ausencia de manifestaciones sistémicas de la enfermedad. En el corazón, esta reacción ocasiona cambios en la microvasculatura coronaria, pérdida de tejido muscular, fibrosis intersticial, cambios degenerativos en el sistema de conducción miocárdica y pérdida de tejido nervioso intracardiaco. En el tubo digestivo, la pérdida de células ganglionares nerviosas y de músculo liso da origen a la dilatación y pérdida de movimientos peristálticos, en particular del esófago y colon.

El daño al corazón puede estar mediado por mecanismos inmunitarios

Se pierden células ganglionares y de músculo liso en el tubo digestivo

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas): aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los estudios serológicos sugieren que casi una tercera parte de las personas con infección nueva por enfermedad de Chagas desarrollan la enfermedad clínica. Las manifestaciones agudas, cuando se presentan, se observan principalmente en niños, los cuales inician con la aparición de un chagoma nodular eritematoso casi una a tres semanas después de la picadura de un redúvido. Si el sitio de entrada fue el ojo, el paciente presenta signo de Romaña: eritema ocular, hinchazón del párpado y linfadenopatía preauricular. El inicio de la parasitemia se manifiesta por el desarrollo de fiebre sostenida, hepatosplenomegalia, adenomegalias, datos de irritación meníngea y aparición de edema periférico o exantema cutáneo transitorio. En un pequeño porcentaje de pacientes sintomáticos, la afección cardiaca ocasiona taquicardia, cambios electrocardiográficos y en ocasiones arritmias, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva. Los recién nacidos pueden experimentar meningoencefalitis aguda. Las manifestaciones clínicas persisten por semanas a meses. En 5 a 10% de los pacientes no tratados la afección miocárdica grave con la meningoencefalitis ocasiona la muerte.

La mayor parte de las infecciones cursan asintomáticas; la enfermedad aguda es común en niños

Lesión miocárdica que se manifiesta por taquicardia y cambios electrocardiográficos

La enfermedad crónica es el resultado del daño orgánico en etapa terminal y suele observarse en la edad adulta. Irónicamente, la mayor parte de los pacientes con manifestaciones tardías no tienen antecedentes de enfermedad aguda. La manifestación tardía más grave es la cardiopatía. Estudios de individuos asintomáticos, seropositivos en regiones endémicas, han mostrado que una proporción significativa tienen anomalías cardiacas demostradas por técnicas de electrocardiografía, ecocardiografía y cineangiografía, lo que sugiere que la miocardiopatía de Chagas es una enfermedad progresiva, focal del miocardio y del sistema de conducción que al final dará origen a la enfermedad clínica. Esto puede manifestarse como arritmias, eventos tromboembólicos, bloqueo cardiaco, cardiomegalia con insuficiencia cardiaca congestiva y paro cardiaco. En algunas regiones rurales de Latinoamérica, hasta 10% de la población adulta puede mostrar manifestaciones cardiacas. En EUA la cardiopatía chagásica en inmigrantes suele diagnosticarse al inicio de manera incorrecta como arteriopatía coronaria o miocardiopatía dilatada idiopática. El megaesófago y megacolon, que son menos devastadores que la cardiopatía, suelen observarse en latitudes más australes. Esta variación geográfica en las manifestaciones clínicas parece ser atribuible a diferencias en el tropismo hístico entre cepas individuales de *T. cruzi*. El megaesófago dificulta la deglución y provoca regurgitación, en particular durante las noches. El megacolon produce estreñimiento intenso con evacuación irregular de heces voluminosas. Se han descrito casos de absceso encefálico por *T. cruzi* en un pequeño número de pacientes con SIDA.

La miocardiopatía crónica en adultos ocasiona bloqueo cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva o ambos

La dilatación del esófago y colon se observa en latitudes más australes

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de enfermedad de Chagas aguda se basa en encontrar tripomastigotes en sangre periférica o en la capa leucocítica, así como en la identificación morfológica de *T. cruzi*. Los métodos son similares a los descritos para la tripanosomiasis africana. Si el resultado es negativo, un redúvido criado en laboratorio puede ser alimentado con el paciente; más tarde se diseca y se examina en busca de la presencia de parásitos, procedimiento conocido como **xenodiagnóstico**. Otro método consiste en el cultivo de la sangre en diversos medios artificiales o en animales de experimentación. En el diagnóstico de enfermedad crónica, la recuperación del microorganismo es la excepción más que la regla y el diagnóstico depende de manifestaciones clínicas, datos epidemiológicos e inmunodiagnósticos. Hay diversas pruebas serológicas; un pequeño número de resultados positivos falsos limitan su utilidad, en particular cuando se utilizan procedimientos de detección en regiones no endémicas. La producción reciente de proteínas recombinantes específicas y de péptidos sintéticos para su uso como anticuerpos objetivo puede mejorar la fiabilidad de estos procedimientos. En un pequeño número de laboratorios se dispone de técnicas de PCR para la amplificación del DNA de tripomastigotes.

Demostración de tripomastigotes en sangre periférica

El xenodiagnóstico incluye la alimentación del insecto con sangre del paciente

En la enfermedad crónica se dificulta la recuperación del microorganismo

TRATAMIENTO

Aún no se ha establecido la utilidad del tratamiento en la enfermedad de Chagas. Dos fármacos reducen de manera eficaz la gravedad de la enfermedad aguda, nifurtimox y benzidazol, pero parecen ser ineficaces para infecciones crónicas. Ambos fármacos deben consumirse por periodos prolongados, con la posibilidad de efectos secundarios graves, además de que no siempre producen curación parasitológica. El alopurinol es un inhibidor de la oxidasa de hipoxantina que carece de efectos secundarios graves y que en fechas recientes ha demostrado ser capaz de suprimir la parasitemia y de hacer desaparecer el estado serológico de pacientes con enfermedad aguda. Se necesitan estudios adicionales para confirmar estos resultados alentadores.

El tratamiento puede reducir la enfermedad aguda

PREVENCIÓN

El redúvido vector puede controlarse al aplicar insecticidas con efecto residual a construcciones rurales a intervalos de 2 o 3 meses;

la adición de látex a los insecticidas crea una pintura incolora que prolonga la actividad; también pueden utilizarse fumigantes para evitar la reinfección. La reparación de cuarteaduras en la pared, pisos de cemento y la eliminación de desechos y pilas de madera de los sitios donde habita la gente reduce el número de redúvidos en el hogar. La enfermedad inducida por transfusión es un problema importante en regiones endémicas y se ha controlado en parte al añadir violeta de genciana a todos los hemoderivados antes de su uso, o bien, puede llevarse a cabo detección de potenciales donadores con pruebas serológicas para la enfermedad de Chagas. Un gran número de inmigrantes infectados llegan a países no endémicos y constituyen un mecanismo de incremento en el riesgo de la transmisión del parásito mediada por transfusión en estas áreas. En EUA se han reportado casos de enfermedad de Chagas aguda en individuos con inmunodepresión que recibieron sangre de donadores que desconocían su estado de infección; las enfermedades resultantes fueron particularmente fulminantes. Las pruebas inmunodiagnósticas para enfermedad de Chagas no están fácilmente disponibles ni tienen la especificidad suficiente para su uso en regiones no endémicas; la prevención tal vez requiera el evitar las donaciones de sangre de individuos que han emigrado en fechas recientes de regiones endémicas. A la fecha no se cuenta con inmunoprofilaxis.

La medida más importante consiste en controlar el número de insectos redúvidos en domicilios rurales

ESTUDIO DE CASO

NIÑO CON FIEBRE RECURRENTE Y DIARREA

Una niña de tres años de edad que habitaba en la región central de África tuvo fiebres recurrentes de seis semanas de evolución, acompañada de diarrea persistente y pérdida de peso. La exploración física reveló que se encontraba alerta pero con debilidad generalizada significativa, linfadenopatía generalizada, hepatomegalia y esplenomegalia masiva.

Los estudios de laboratorio indicaron anemia, leucopenia, trombocitopenia y hematuria.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál es la causa más probable de la enfermedad de esta niña?

A. *Leishmania donovani*
B. *Leishmania tropica*
C. *Trypanosoma cruzi*
D. *Trypanosoma brucei*

■ ¿Cuál es el insecto vector involucrado?

A. Mosquitos
B. Mosca tsé tsé
C. Jejenes
D. Insectos redúvidos

■ *T. cruzi* puede afectar de manera significativa todos los tejidos mencionados a continuación, excepto:

A. Corazón
B. Músculo liso
C. Piel
D. Músculo estriado
E. Tejido nervioso

RESPUESTAS

1(A), **2**(C), **3**(C)

CAPÍTULO 53

Nematodos intestinales

Los nematodos intestinales tienen cuerpos cilíndricos, fusiformes, cubiertos por una cutícula acelular fuerte. Rodeadas por esta capa de integumento y en la cavidad del cuerpo se encuentran capas de músculo, troncos nerviosos longitudinales y un sistema excretor. El tubo alimentario consiste en una boca, esófago, intestino medio y ano que transcurre de dirección anterior a posterior; órganos reproductores muy desarrollados ocupan el resto de la cavidad corporal. Los sexos son separados; el gusano macho por lo general es más pequeño que la hembra. La hembra es sumamente prolífica y puede producir miles de descendientes, por lo general en forma de huevecillos, los cuales deben incubarse o cursar la etapa embrionaria fuera de un hospedador humano antes de que se tornen infecciosos para otra persona. Durante este periodo, el embrión se segmenta en forma repetida, y finalmente se desarrolla en una forma adolescente conocida como **larva**. En algunas especies de nematodos, la descendencia se desarrolla hasta la etapa larvaria en el útero del gusano. La duración y sitio del periodo embrionario difieren para cada especie de gusano y es un mecanismo que determina la forma en que se transmitirá a un nuevo hospedador. En muchos casos, los huevecillos de nematodos que se desarrollan en el tubo digestivo del humano son llevados al medio ambiente a través de heces; cursan su etapa embrionaria en la tierra por un periodo de semanas antes de volverse infecciosos. Los huevecillos deben ser ingeridos a través de alimentos contaminados. En algunas especies el huevecillo eclosiona fuera del hospedador, liberando una larva capaz de penetrar la piel de una persona que se pone en contacto físico directo con ella. Los nematodos intestinales se encuentran principalmente en regiones donde las heces humanas se eliminan de manera indiscriminada, o bien, cuando se utilizan como fertilizantes.

Seis nematodos intestinales infectan con frecuencia a las personas: *Enterobius vermicularis* (oxiuros), *Trichuris trichiura* (tricocéfalos), *Ascaris lumbricoides* (gusanos redondos largos), *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* (uncinaria) y *Strongyloides stercoralis*. En conjunto infectan a más de 25% de la población humana; producen molestias, incomodidad, desnutrición, anemia y en ocasiones la muerte. Otros nematodos con relación estrecha que afectan a animales, pero que en ocasiones infectan a personas se enumeran en el **cuadro 53-1** y son revisados en este capítulo.

Los adultos de cada una de las especies enumeradas antes pueden sobrevivir por meses o años en la luz intestinal. La gravedad de la enfermedad producida por cada gusano depende del nivel de adaptación que logre el hospedador. Algunas especies tienen un ciclo vital simple que puede completarse sin consecuencias graves para el hospedador. Los parásitos menos bien adaptados tienen ciclos más complejos; a menudo requieren de invasión hística o bien la producción de grandes cantidades de descendencia para asegurar su supervivencia y diseminación continuas. En una especie dada, la gravedad de la enfermedad se relaciona directamente con el número de gusanos adultos que porte el hospedador. Mientras más elevada sea la carga de gusanos, más graves serán las consecuencias. Los nematodos no se multiplican en el interior de los humanos, por lo que los individuos con cargas pequeñas de gusanos permanecen asintomáticos y podrían pasar inadvertidos a lo largo de la vida del parásito. Sin embargo, las infecciones repetidas incrementan progresivamente la carga de gusanos y en cierto momento inducen enfermedad sintomática. Aunque los humanos pueden desencadenar una respuesta inmunitaria que finalmente ocasiona la expulsión de los gusanos, dicha respuesta se desarrolla con lentitud y de manera incompleta. Por tanto, la frecuencia e intensidad de la reinfección, aunadas a la respuesta inmunitaria del hospedador, determinan la carga de los gusanos. Esta carga rara vez es uniforme en las poblaciones afectadas; más bien tiende a "agregarse" en subgrupos relacionados con malas prácticas higiénicas.

Tienen supervivencia prolongada en el intestino de los humanos

La carga de gusanos y la infección repetida son importantes para establecer la gravedad de la enfermedad

CUADRO 53-1 Nematodos intestinales

PARÁSITO DE HUMANOS	PARÁSITOS DE ANIMALES	ENFERMEDAD EN HUMANOS
Enterobius vermicularis (oxiuros)		Enterobiasis
Trichuris trichiura (tricocéfalo)		Trichuriasis
	Capillaria philippinensis	Capilariasis intestinal
Ascaris lumbricoides		Ascariasis
	Ascaris suum	Ascariasis
	Anisakis spp.	Anisakiasis
	Toxocara canis	Toxocariosis (larva)
	Toxocara cati	
Necator americanus (uncinaria)		Uncinariasis
Ancylostoma duodenale (uncinaria)	*Ancylostoma braziliense*	Larva cutánea migratoria
Strongyloides stercoralis		Estrongiloidosis

CUADRO 53-2 Ciclos vitales de los nematodos intestinales

PARÁSITO	VÍA DE INFECCIÓN	MIGRACIÓN EN EL CUERPO	FORMA DIAGNÓSTICA	SITIO DE FORMACIÓN DE EMBRIONES	FORMA INFECCIOSA	CICLO DE VIDA LIBRE
Enterobius vermicularis	Boca	Intestinal	Huevecillo	Perineo	Huevecillo	No
Trichuris trichiura	Boca	Intestinal	Huevecillo	Tierra	Huevecillo	No
Ascaris lumbricoides	Boca	Pulmonar	Huevecillo	Tierra	Huevecillo	No
Necator americanus[a]	Piel	Pulmonar	Huevecillo	Tierra	Larvas filariformes	No
Strongyloides stercoralis	Piel	Pulmonar	Larva rabditiforme	Tierra, intestino[b]	Larvas filariformes	Sí

Reproducido con autorización de Plorde JJ. En Isselbacher KJ, *et al. Harrison's Principles of Internal Medicine,* 9a. ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1980, Table 206–3, p. 891.
[a] También *Ancylostoma duodenale.*
[b] Intestino sólo en caso de autoinfecciones.

CICLO VITAL

En el **cuadro 53-2** se resumen los ciclos vitales de los nematodos intestinales. *E. vermicularis* (oxiuro) es el nematodo intestinal mejor adaptado y tiene un ciclo de vida simple. Se alimenta, crece y copula en el intestino del hospedador antes de avanzar al ano para depositar sus huevecillos en la piel perineal. Los huevecillos forman embriones en unas cuantas horas y más tarde son transportados a un nuevo hospedador a través de los dedos o del polvo. Después de la inhalación o ingestión, los huevecillos son deglutidos, eclosionan en la luz intestinal y completan su ciclo. La única diferencia significativa entre el ciclo vital de este parásito y de *T. trichiura* (tricocéfalo) es que los huevecillos de este último se eliminan en las heces y deben incubarse en tierra antes de tornarse infecciosos. Esta diferencia relativamente menor tiene ramificaciones epidemiológicas de gran importancia porque *Trichuris* puede transmitirse sólo en poblaciones que practican la defecación indiscriminada y viven en climas apropiados para la maduración de los huevecillos en tierra.
Enterobius vermicularis es el nematodo intestinal mejor adaptado

A. lumbricoides se transmite en forma similar a *T. trichiura*; sin embargo, después de la eclosión de los huevecillos en la luz intestinal, la larva de *Ascaris* penetra la pared intestinal y migra a través del hígado y pulmón del hospedador antes de retornar más maduro a un entorno más protector y sedentario en la luz intestinal. Este trayecto, por mala adaptación de las formas jóvenes de los gusanos a través de los tejidos del hospedador, también se observa en los ciclos vitales de las uncinariasis y *S. stercoralis*. No obstante, a diferencia de *Ascaris*, los huevecillos de los últimos dos nematodos mencionados eclosionan poco antes de que sean eliminados en las heces del hospedador original, lo que da origen a la siembra del ambiente externo con formas larvarias capaces de penetrar en la piel humana. La transmisión se lleva a cabo cuando un nuevo hospedador se pone en contacto físico con tierra contaminada. La adaptación de *S. stercoralis* es la menos satisfactoria de todos los gusanos intestinales y, en sentido evolutivo, parece haber ocurrido en fechas bastante recientes. Además del ciclo similar al de las uncinarias descrito antes, *S. stercoralis* tiene la capacidad de completar su ciclo vital en el interior del organismo del hospedador, o bien, puede sobrevivir en el ambiente externo como un organismo de vida libre en la tierra.
Otros nematodos tienen ciclos vitales de mayor complejidad
S. stercoralis es el menos adaptado

PARÁSITOS Y ENFERMEDAD

Enterobius

Enterobius vermicularis (oxiuro): parasitología

El oxiuro adulto hembra tiene 10 mm de longitud, tiene color amarillo cremoso con cola afilada. Transcurren en dirección longitudinal a ambos lados del cuerpo crestas pequeñas que se ensanchan en dirección anterior en forma similar a una aleta. Rara vez se observan machos y suelen ser más pequeños (3 mm) y poseen una cola con curvatura ventral y una espícula para la copulación. Los huevecillos son de color claro, ovoides, con una cubierta delgada, se encuentran aplanados de un lado y miden 25 por 50 µm (**figura 53-1**).
Su nombre común es oxiuro

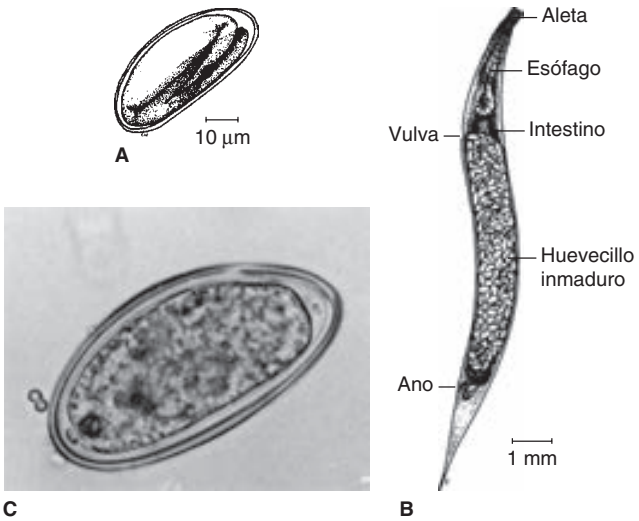


FIGURA 53-1. ***Enterobius vermicularis.*** **A.** Estructura del huevecillo. **B.** Estructura del oxiuro hembra adulto. **C.** Huevecillo en etapa de embrión recuperado de heces. (C, Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

CICLO VITAL

Los gusanos adultos se unen a la mucosa del ciego. Conforme se inicia el término del periodo de gravidez, la hembra migra hacia el colon y durante la noche atraviesa el conducto anal y deposita hasta 20 000 huevecillos que se adhieren a la piel perianal del hospedador y ropa de cama. Los huevecillos se encuentran cerca de la madurez al momento de depositarse y se tornan infecciosos poco después. La manipulación de la ropa de cama o el rascado de la región perianal para aliviar el prurito relacionado, ocasionan que los huevecillos se adhieran a los dedos y más tarde se transfieran a la cavidad oral durante la alimentación o durante otras maniobras dedo-boca. Los huevecillos también pueden ser sacudidos hacia el aire ambiental (p. ej., al hacer la cama), se inhalan y se degluten. Más tarde, los huevecillos eclosionan en la porción proximal del intestino y las larvas emigran hacia el ciego, maduran a la forma adulta y se reproducen. La totalidad del ciclo adulto-adulto se completa en dos semanas.

Los gusanos adultos habitan en el ciego

Las hembras se dirigen hacia el ano por las noches para depositar sus huevecillos en el perineo

Los huevecillos son infecciosos para el hospedador y para otras personas poco después de su depósito

Los huevecillos ingeridos eclosionan y las larvas maduran a formas adultas en el intestino

Enterobiasis

EPIDEMIOLOGÍA

Los oxiuros son los helmintos más antiguos y más ampliamente diseminados. Se han hallado huevecillos en coprolitos de 10 000 años de antigüedad, lo que hace de este nematodo el agente infeccioso más antiguo demostrado en humanos. Se calcula que infecta al menos a 200 millones de personas, en particular a niños, en todo el mundo y sólo en EUA hay 40 millones de personas afectadas. Pese a la evidencia de que su prevalencia está disminuyendo en EUA, tanto en ese país como en Europa occidental es la causa más común de helmintiasis en humanos. La infección es más común en personas jóvenes y pobres, pero puede encontrarse en cualquier clase socioeconómica y en cualquier edad.

Infecta a 30 a 40 millones de personas en EUA

Los huevecillos son relativamente resistentes a la desecación y pueden permanecer viables en ropa de cama o en el polvo casero por varios días. Cuando se introduce la infección al hogar, otros miembros de la familia se infectan con rapidez.

Huevecillos infecciosos resistentes

PATOGENIA E INMUNIDAD

Los gusanos adultos no producen enfermedad intestinal significativa y no parecen inducir inmunidad protectora.

Enterobiasis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

E. vermicularis rara vez produce enfermedades graves. El síntoma más común es el prurito anal, que suele ser más intenso por la noche y se ha atribuido a la migración de la hembra grávida; puede conducir a la irritabilidad y a otras molestias menores. En infecciones graves, el prurito intenso puede ocasionar rascado, excoriación e infección bacteriana secundaria. En mujeres el gusano puede penetrar en el aparato genital, ocasionar vaginitis, endometritis granulomatosa o incluso salpingitis. Se ha sugerido que los gusanos en migración pueden portar bacterias entéricas hacia la vejiga en mujeres jóvenes, induciendo una infección bacteriana aguda de las vías urinarias. Este gusano con frecuencia se encuentra en la luz de apéndices extirpados, pero es poco probable que sea una causa de apendicitis. Quizá el efecto más grave de esta infección común es el trauma psicológico que experimentan personas de medios socioeconómicos altos cuando descubren que sufren una infestación por gusanos intestinales.

Prurito anal nocturno

Infección ocasional del aparato reproductor femenino

DIAGNÓSTICO

Por lo común no hay eosinofilia. El diagnóstico se sugiere por las manifestaciones clínicas y se confirma por la recuperación de huevecillos característicos de la mucosa anal. La identificación se logra al aplicar el lado adherente de una cinta adhesiva de celofán a la unión mucocutánea; más tarde se transfiere la cinta a un portaobjetos y se examina bajo el microscopio con una lente de poco aumento. A veces las hembras adultas son vistas por el padre de un niño infectado o se recuperan con el método de la cinta de celofán.

La prueba con cinta adhesiva de celofán en la región anal detecta los huevecillos

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Se dispone de varios fármacos que producen resultados muy satisfactorios, lo que incluye al pamoato de pirantel y mebendazol para el tratamiento de la enterobiasis. Muchos autores consideran que se debe tratar de manera simultánea a todos los miembros de la familia o personas que habitan en el mismo domicilio. En infestaciones graves se recomienda repetir el tratamiento después de dos semanas. Las tasas de curación son elevadas, pero la reinfección es en extremo común. No es necesario el tratamiento en ausencia de síntomas.

Todos los miembros de la familia deben recibir tratamiento

Es común la reinfección

Trichuris

Trichuris trichiura (tricocéfalo): parasitología

El tricocéfalo adulto tiene 30 a 50 mm de longitud. En sus dos tercios anteriores es delgado y filiforme, en tanto que su extremo posterior es prominente, dando al gusano el aspecto de un pequeño látigo. La cola del macho se encuentra enrollada en tanto que la de la hembra es recta. La hembra produce 3 000 a 10 000 huevecillos de forma oval cada día. Son del mismo tamaño que los huevecillos de oxiuro pero tienen una cubierta gruesa de color pardo con prominencias translúcidas en sus extremos (**figura 53-2**).

Los tricocéfalos producen hasta 100 000 huevecillos por día

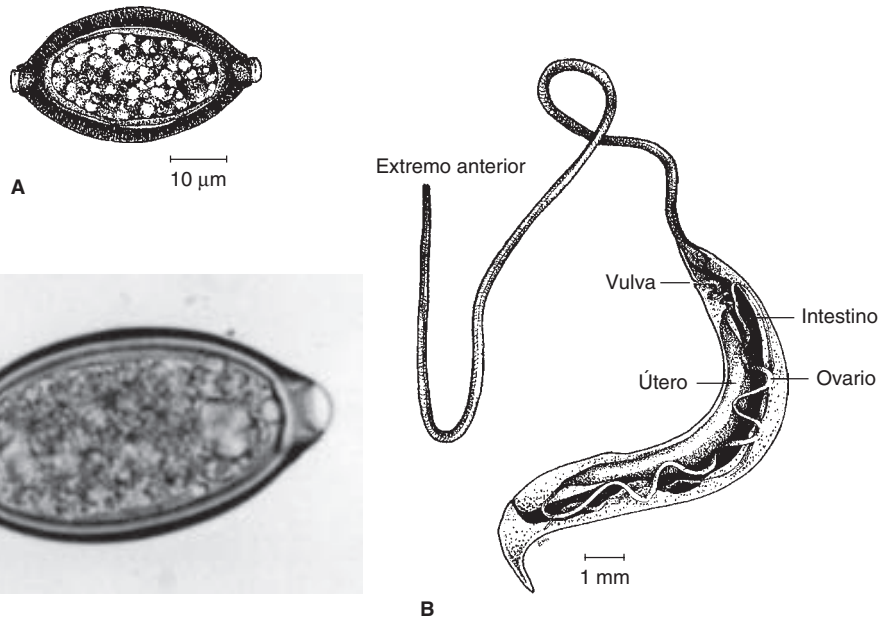


FIGURA 53-2. ***Trichuris trichiura*. A.** Estructura del huevecillo. **B.** Estructura del tricocéfalo hembra adulto. **C.** Huevecillos en etapa de embrión con "tapones bipolares" recuperados de las heces. (C, Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

CICLO VITAL

Trichuris trichiura tiene un ciclo vital que difiere del observado en los oxiuros sólo en cuanto a su fase interna. Los adultos viven unidos a la mucosa del colon a través de su extremo anterior delgado. Mientras conservan su posición en el ciego, la hembra grávida libera sus huevecillos hacia la luz intestinal, los cuales se eliminan del cuerpo humano con las heces y, en regiones con malas medidas sanitarias, se depositan en la tierra. Los huevecillos son inmaduros al momento de eliminarse en las heces y deben incubarse al menos por 10 días (periodos más prolongados si las condiciones de la tierra, la temperatura y humedad son subóptimas) antes de que formen embriones completamente desarrollados e infecciosos. Una vez que han madurado, se fijan a las manos de los niños que juegan en la tierra o de trabajadores agrícolas y de ahí alcanzan la boca. En regiones donde las heces humanas se utilizan como fertilizantes, puede haber contaminación de frutas y vegetales crudos, los cuales más tarde serán ingeridos. Después de la ingestión, los huevecillos eclosionan en el duodeno y liberan larvas maduras por casi un mes en el intestino delgado antes de migrar hacia su hábitat en el ciego, donde pasan su vida como adultos.

Los huevecillos se ubican en el ciego y liberan huevecillos a la luz
Los huevecillos deben madurar en tierra por 10 días

Trichuriasis

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque se encuentra menos diseminada que la oxiuriasis, la tricocefalosis es una parasitosis cosmopolita, que afecta a casi 1 000 millones de personas en todo el mundo. Se concentra en regiones donde la defecación indiscriminada y el clima tibio y húmedo producen siembra extensa de la tierra con huevecillos infecciosos. En climas tropicales, las tasas de infección pueden ser hasta de 80%. La incidencia es mucho más baja en climas templados, pero la trichuriasis afecta a 2 millones de individuos en las regiones rurales del sudeste de EUA, donde ataca sobre todo a grupos familiares e institucionales, que tal vez mantienen un bajo nivel sanitario en los niños y en individuos con retraso mental. La intensidad de la infestación por lo general es baja y los gusanos adultos pueden vivir de 4 a 8 años.

Se asocian con la defecación en la tierra con clima húmedo y cálido
Los gusanos adultos viven por años

PATOGÉNESIS E INMUNIDAD

La fijación de los gusanos adultos a la mucosa del colon y sus actividades de alimentación subsecuentes producen ulceración localizada y hemorragia (0.005 ml de sangre por gusanos/día). Las úlceras crean sitios de entrada para las bacterias entéricas hacia el torrente sanguíneo y en ocasiones sobreviene bacteriemia sostenida. La disminución de la prevalencia de trichuriasis en el periodo posterior a la adolescencia y la demostración de inmunidad adquirida en animales de experimentación sugieren que puede desarrollarse inmunidad por infecciones adquiridas por personas en forma natural. En humanos se puede demostrar una respuesta inmunitaria de la mucosa mediada por IgE, pero ésta es insuficiente para favorecer la expulsión del parásito.

La ulceración colónica local proporciona un punto de entrada al torrente sanguíneo para las bacterias

Trichuriasis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Las trichuriasis leves cursan asintomáticas. Con cargas moderadas de gusanos, el daño a la mucosa intestinal puede inducir náusea, dolor abdominal, diarrea y retraso del crecimiento. En ocasiones un niño puede portar hasta 800 gusanos o más. En tales situaciones la totalidad de la mucosa colónica se encuentra parasitada, con daño

FIGURA 53-3. Infestación por tricocéfalos. El íleon terminal está cubierto con *Trichuris trichiura* adultos. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

significativo a la mucosa, hemorragia y anemia (**figura 53-3**). La fuerza para la expulsión del bolo fecal por la presencia de los gusanos puede producir prolapso de la mucosa rectal o colónica a través del ano, en particular cuando el hospedador realiza esfuerzo para la defecación o durante la infancia.

Daño colónico con dolor abdominal y diarrea

Prolapso colónico o rectal con cargas grandes de gusanos

DIAGNÓSTICO

En infecciones leves puede ser necesario utilizar métodos de concentración para recuperar huevecillos. Tales procedimientos casi nunca son necesarios en infestaciones sintomáticas, porque inevitablemente producen más de 10 000 huevecillos por gramo de heces, densidad que se detecta fácilmente al examinar 1 a 2 mg de heces emulsificadas en el microscopio con una lente de bajo aumento. En tales infecciones es común la eosinofilia moderada.

Las heces se examinan en busca de los huevecillos característicos

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Las infestaciones no deben tratarse a menos que produzcan síntomas. El mebendazol es el fármaco preferido; el albendazol parece tener la misma eficacia. La tasa de curación es de sólo 60 a 70%, pero por lo común se expulsan más de 90% de los gusanos adultos, lo que deja al paciente asintomático. La prevención requiere la mejoría de las instalaciones sanitarias.

Ascaris

Ascaris lumbricoides: parasitología

A. lumbricoides es un gusano de vida corta (6 a 18 meses); es el helminto intestinal más grande y más común. Al medir 15 a 40 cm de longitud, a diferencia de otros gusanos intestinales que resultan enanos a su lado, evoca imágenes mentales inesperadamente claras del parásito. Su cutícula firme, amarillenta y sus extremos ahusados lo diferencian del gusano común de tierra, al cual se parece tanto en tamaño como en morfología externa. El macho es ligeramente más pequeño que la hembra y posee una cola curva con espículas de copulación. La hembra expulsa 200 000 huevecillos al día, se encuentre o no fertilizada. Los huevecillos tienen forma elíptica, miden 35 por 55 μm y tienen una cubierta resistente, sobre una vaina quitinosa (**figura 53-4**). Estos gusanos son muy resistentes a las condiciones ambientales y pueden permanecer viables hasta por seis años en climas templados.

Gusanos redondos de tamaño similar al de los gusanos de tierra y que producen huevecillos elípticos

Los huevecillos permanecen viables hasta por seis años

CICLO VITAL

Ascaris adultos viven en el intestino delgado, donde se mantienen por medio de la actividad muscular. Los huevecillos se depositan en la luz intestinal y se eliminan en las heces. Al igual que los huevecillos de *Trichuris*, los huevecillos de *Ascaris* deben presentar la etapa embrionaria en tierra, por lo común por un mínimo de tres semanas, antes de tornarse infecciosos. Sin embargo, las similitudes con *Trichuris* terminan con la ingestión de los huevecillos por el hospedador. Después de la eclosión las larvas penetran en la mucosa intestinal e invaden las vénulas portales. Son transportadas al hígado, donde son lo suficientemente pequeñas para pasar a través de los capilares y salen a través de la vena hepática, donde son transportadas a las cavidades derechas del corazón y más tarde hacia el tejido pulmonar. En el transcurso de su migración, la larva incrementa su tamaño. Para el momento en que alcanza los capilares pulmonares, es demasiado grande para pasar a través de las cavidades izquierdas del corazón. Al encontrar obstruida su ruta, perfora los espacios alveolares, avanza a través del árbol pulmonar y más tarde es deglutido. Después de alcanzar la porción superior del intestino, completa su maduración y se reproduce.

Los gusanos adultos habitan el intestino delgado

Los huevecillos deben madurar por tres semanas en la tierra

Las larvas de los huevecillos ingeridos alcanzan el torrente sanguíneo y pasan a través de los alvéolos, aparato respiratorio y esófago hasta el intestino

Ascariasis

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 1 000 millones de personas en todo el mundo, lo que incluye a 4 millones de estadounidenses, están infectados por *A. lumbricoides*. En conjunto se calcula que se eliminan más de 25 000 toneladas de huevecillos de *Ascaris* cada año hacia el medio ambiente. Al igual que la trichuriasis, con la cual coexiste, la ascariasis es una enfermedad de climas cálidos y con malas medidas de higiene. Se transmite por los niños pequeños que defecan de manera indiscriminada en las cercanías del hogar y llevan los huevecillos infecciosos en las manos durante el juego. La geofagia puede ocasionar cargas masivas de gusanos. Los parásitos también pueden adquirirse a través de la ingestión de alimentos contaminados con huevecillos; en climas secos y ventosos los huevecillos pueden ser transportados a través del aire, inhalarse y deglutirse. En regiones tropicales, la totalidad

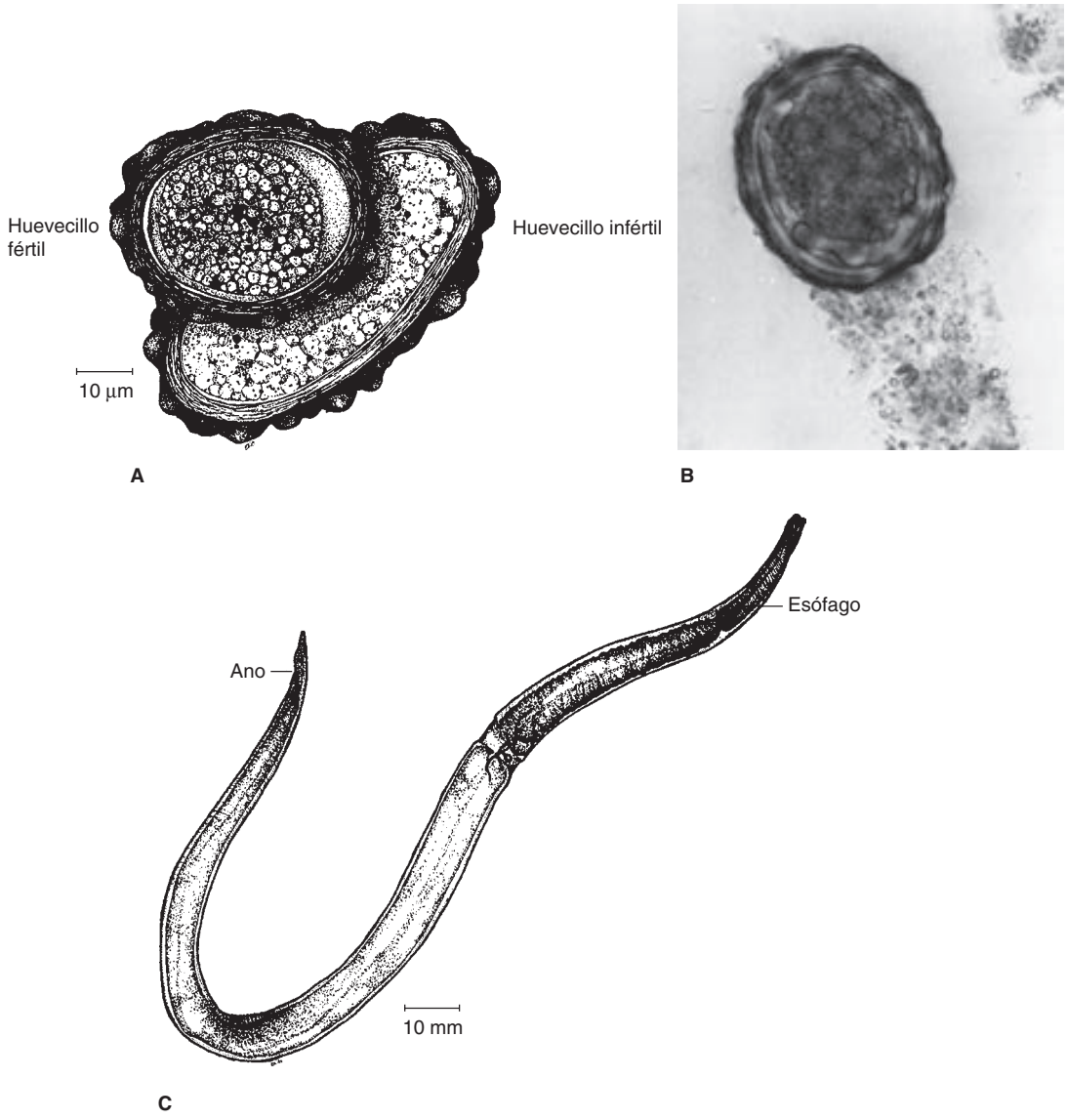


FIGURA 53-4. ***Ascaris lumbricoides*. A.** Estructura de huevecillo fértil e infértil. **B.** Huevecillo fertilizado en heces. **C.** Gusano adulto hembra. (B, Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

de la población puede verse afectada; sin embargo, la mayor parte de los gusanos parecen agregarse en una pequeña porción de la población, lo que sugiere que algunos individuos están predispuestos a sufrir infestaciones intensas. Los grupos familiares con infección aislada son más comunes en climas templados.

Epidemiología similar a la de *Trichuris*

PATOGÉNESIS E INMUNIDAD

Hay evidencia convincente de que la ascariasis induce respuesta inmunitaria protectora en el hospedador. Sin embargo, la gravedad del daño pulmonar inducido por la migración de las larvas a través del pulmón parece estar relacionada en parte con una reacción de hipersensibilidad inmediata a los antígenos larvarios.

Reacciones de hipersensibilidad pulmonar a la migración larvaria

Ascariasis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones clínicas de la ascariasis pueden ser consecuencia de la migración de las larvas a través del pulmón o de la presencia de gusanos adultos en la luz intestinal. La afección pulmonar suele observarse en comunidades con transmisión estacional; la gravedad de los síntomas se relaciona con el grado de hipersensibilidad inducida por infecciones previas y por la intensidad de la exposición actual. Son comunes manifestaciones como fiebre, tos, sibilancias y disnea. Los estudios de laboratorio muestran eosinofilia, desaturación de oxígeno e infiltrados pulmonares por la migra-

FIGURA 53-5. Obstrucción intestinal por *Ascaris*. Gusanos adultos recuperados de la autopsia de un lactante. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

ción. Se han reportado casos ocasionales de muerte por insuficiencia respiratoria.

Si la carga de gusanos es pequeña, las infestaciones con gusanos adultos pueden ser por completo asintomáticas. Son motivo de atención clínica cuando son vomitados o eliminados en las heces. Esta situación es más probable durante episodios de fiebre, la cual parece estimular al gusano para que incremente su motilidad. La mayor parte de los médicos que han trabajado en países en vías de desarrollo han tenido la experiencia de observar un *Ascaris* saliendo a través de la boca, nariz u oído del paciente durante la valoración de una fiebre aparentemente sin importancia. En ocasiones un gusano adulto migra hacia el apéndice cecal, vía biliar o conducto pancreático, ocasionando obstrucción e inflamación del órgano. Cargas muy grandes de gusanos pueden producir dolor abdominal y malabsorción de grasas, proteínas, carbohidratos y vitaminas. En niños con desnutrición marginal puede haber retraso del crecimiento. En ocasiones los gusanos pueden formar masas que causan obstrucción intestinal, en particular en niños (**figura 53-5**). No son raras cargas con 50 gusanos, pero se han recuperado hasta 2 000 gusanos en un solo niño. En EUA, donde las cargas de gusanos tienden a ser moderadas, ocurre obstrucción en 2 de cada 1 000 niños infectados por año. La tasa de mortalidad en casos de ascariasis es de 3%. Se calcula que las muertes por ascariasis varían de 8 000 a 100 000 por año en todo el mundo.

Infecciones asintomáticas con cargas pequeñas de gusanos
Con cargas grandes de gusanos en ocasiones se observan malabsorción y obstrucción intestinal

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ascariasis por lo general se establece al encontrar los huevecillos característicos en heces. La productividad extrema de la hembra por lo general hace de ésta una tarea sencilla, con excepción de aquellos casos en los cuales predominan huevecillos no fertilizados, de aspecto atípico. La fase pulmonar de la ascariasis se diagnostica al encontrar larvas y eosinófilos en esputo.

El examen de heces revela con rapidez la presencia de huevecillos característicos

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El albendazol, mebendazol y pamoato de pirantel son muy eficaces; se prefieren los dos primeros cuando también hay infestación por *T. trichiura*. El control amplio en comunidades puede lograrse mediante la administración de tratamiento masivo a intervalos de seis meses; por último, el control requiere de infraestructura sanitaria adecuada.

Uncinarias

Ancylostoma y *Necator*: parasitología

Dos especies infectan a los humanos: *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*. Los adultos de ambas especies son de color rosado-blanquecino y miden casi 10 mm de longitud (**figura 53-6**). Las cabezas a menudo están curvadas en dirección opuesta a la del cuerpo, dando a estos gusanos el aspecto de un gancho, de donde se deriva su nombre común. Los machos tienen una bolsa copuladora con forma característica en abanico, en lugar de una cola curvada que es común en otros nematodos intestinales. Las dos especies pueden diferenciarse con facilidad por la morfología de su cavidad bucal. *A. duodenale* (uncinaria europea) posee cuatro estructuras agudas en forma de dientes, en tanto que *N. americanus* (uncinaria americana) tiene placas dorsal y ventral. Con el auxilio de estas estructuras, las uncinarias se unen a la mucosa del intestino delgado y succionan sangre. Las hembras fertilizadas liberan de 10 000 a 20 000 huevecillos por día, los cuales miden 40 por 60 µm, poseen una cubierta delgada y por lo común se encuentran en etapa de 2 a 4 células cuando se eliminan en heces (figura 53-6).

N. americanus y *A. duodenale* infectan a los humanos
Las especies se diferencian por la morfología de su cavidad bucal

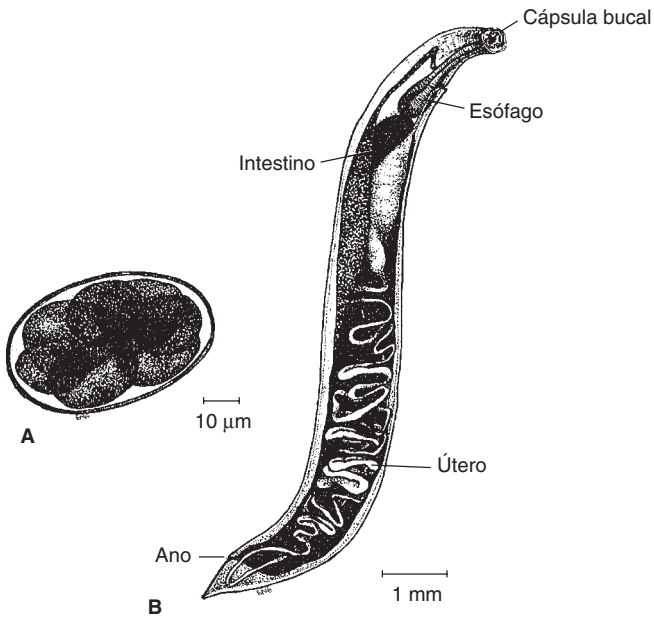


FIGURA 53-6. *Necator americanus*. A. Estructura del huevecillo de uncinaria en heces. **B.** Estructuras de una uncinaria hembra adulta.

CICLO VITAL

Para fines prácticos, los ciclos vitales de las dos uncinarias, *N. americanus* y *A. duodenale*, son idénticos. Los huevecillos se eliminan en las heces en la etapa de desarrollo de 4 a 8 células, alcanzan la tierra y eclosionan en las siguientes 48 horas, liberando una larva rabditiforme; esta última se desplaza de manera activa a través de las capas superficiales de la tierra y se alimenta de bacterias y detritos. Después de duplicar su tamaño, adquieren su forma larvaria filariforme infecciosa, que puede sobrevivir en condiciones de humedad sin alimentarse hasta por seis semanas. Al contacto con la piel de una persona, estas uncinarias penetran la epidermis, alcanzan el sistema linfohematógeno y presentan transporte pasivo a las cavidades derechas del corazón y de ahí a los pulmones. A continuación rompen los espacios alveolares y, al igual que *Ascaris* jóvenes, avanzan a través del aparato respiratorio, son deglutidos y alcanzan intestino delgado, donde maduran a la forma adulta. Las larvas de *A. duodenale*, si se degluten, pueden sobrevivir el paso a través del estómago y se desarrollan en gusanos adultos en el intestino delgado.

En tierra, los huevecillos maduran y liberan larvas rabditiformes que sufren mudas para producir larvas filariformes infecciosas

Las larvas filariformes penetran en la piel y más tarde siguen el mismo camino que las larvas de *Ascaris* hasta el intestino

Uncinariasis

EPIDEMIOLOGÍA

La infestación por uncinaria se encuentra en todo el mundo entre las latitudes 45°N y 30°S. La transmisión requiere el depósito de heces contaminadas con huevecillos en tierra bien drenada, sin exposición al Sol, el desarrollo de las larvas bajo condiciones de humedad abundante, altas temperaturas (23 a 33 °C) y el contacto directo con piel humana no protegida. Las infestaciones se tornan particularmente intensas en comunidades cerradas, densamente pobladas, como en las plantaciones de té y café. *N. americanus* se encuentra en regiones tropicales del sur de Asia, África y América así como en la región sur de EUA, donde se introdujo a través del comercio de esclavos de origen africano. *A. duodenale* se observa en la cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente, norte de la India, China y Japón. Se calcula que en conjunto estos gusanos extraen más de 7 millones de litros de sangre cada día de los más de 700 millones de personas dispersas en todo el mundo, lo que incluye a 700 000 estadounidenses; la infestación ocasiona cada año 50 000 a 60 000 muertes.

Las larvas requieren condiciones de calor y humedad

Limitada a regiones tropicales y al sur de EUA

PATOGÉNESIS E INMUNIDAD

Cada *A. duodenale* adulto extrae 0.2 ml de sangre al día y *N. americanus* 0.03 ml de sangre. Puede perderse sangre adicional por la tendencia de los gusanos a migrar en el intestino, dejando puntos hemorrágicos en los antiguos sitios de fijación. Los gusanos adultos pueden sobrevivir 2 a 14 años, por lo que la pérdida acumulada de sangre puede ser enorme. La infección desencadena una respuesta inmunitaria humoral y reacción de hipersensibilidad inmediata en el hospedador, pero se carece de evidencia de que esta respuesta limite la infestación. La eosinofilia periférica e intestinal característica de la enfermedad puede participar en la destrucción de los gusanos, en la modulación de la reacción de hipersensibilidad inmediata o en ambas.

Los gusanos adultos viven en el intestino por años

Pérdida significativa de sangre

Producen eosinofilia intestinal y periférica

Uncinariasis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

En la mayor parte de las personas infectadas con uncinarias, la carga de gusanos es pequeña y la infestación cursa asintomática. Las manifestaciones clínicas, cuando ocurren, pueden estar relacionadas con la penetración original a través de la piel por la larva filariforme, la migración de la larva a través de los pulmones o la presencia del gusano adulto en el intestino. La penetración cutánea puede producir una lesión eritematosa pruriginosa y aumento de volumen. Esta manifestación es más común en la infección con *N. americanus*, y por lo general ocurre entre los dedos de los pies y puede persistir por varios días. Es probable que surja antes de la sensibilización a antígenos larvarios.

La mayor parte de las infestaciones asintomáticas dependen de la carga de gusanos

Prurito en el sitio de penetración cutánea

Las manifestaciones pulmonares de la uncinariasis pueden simular a las observadas en la ascariasis, pero son menos frecuentes y menos intensas. En el intestino el gusano adulto puede producir dolor epigástrico y anomalías en la peristalsis. Sin embargo, las principales manifestaciones (anemia e hipoalbuminemia) son consecuencia de la hemorragia crónica. La gravedad de la anemia depende de la carga de gusanos y del consumo de hierro en la dieta. Si el consumo de hierro excede su pérdida por la infestación por uncinariasis, se conservará un hematócrito normal. Sin embargo, a menudo el consumo de hierro ocurre en una forma en la que se absorbe mal. Como consecuencia, puede desarrollarse anemia intensa en un periodo de meses o años. En niños este trastorno a menudo puede precipitar insuficiencia cardiaca o kwashiorkor. Puede haber retraso mental, sexual y físico.

Anemia ferropriva causada por la hemorragia ocasionada por los gusanos intestinales

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de uncinariasis se establece mediante el examen directo o en heces concentradas en busca de los huevecillos característicos. Los huevecillos son casi idénticos en las dos especies y por lo general no se intenta la identificación precisa del gusano causal. Los recuentos de huevecillos pueden permitir la estimación precisa de la carga de gusanos. Si se conservan las heces por el tiempo suficiente antes de su examen, puede haber eclosión de los huevecillos, con liberación de larvas rabditiformes. Estas larvas son similares a las de *S. stercoralis* y deben diferenciarse de ellas.

Los huevecillos de ambas especies tienen aspecto similar

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Debe corregirse la anemia; cuando es leve a moderada, es adecuado el tratamiento de sustitución con hierro. Para las anemias más graves puede ser necesaria la hemotransfusión. Los tres antihelmínti-

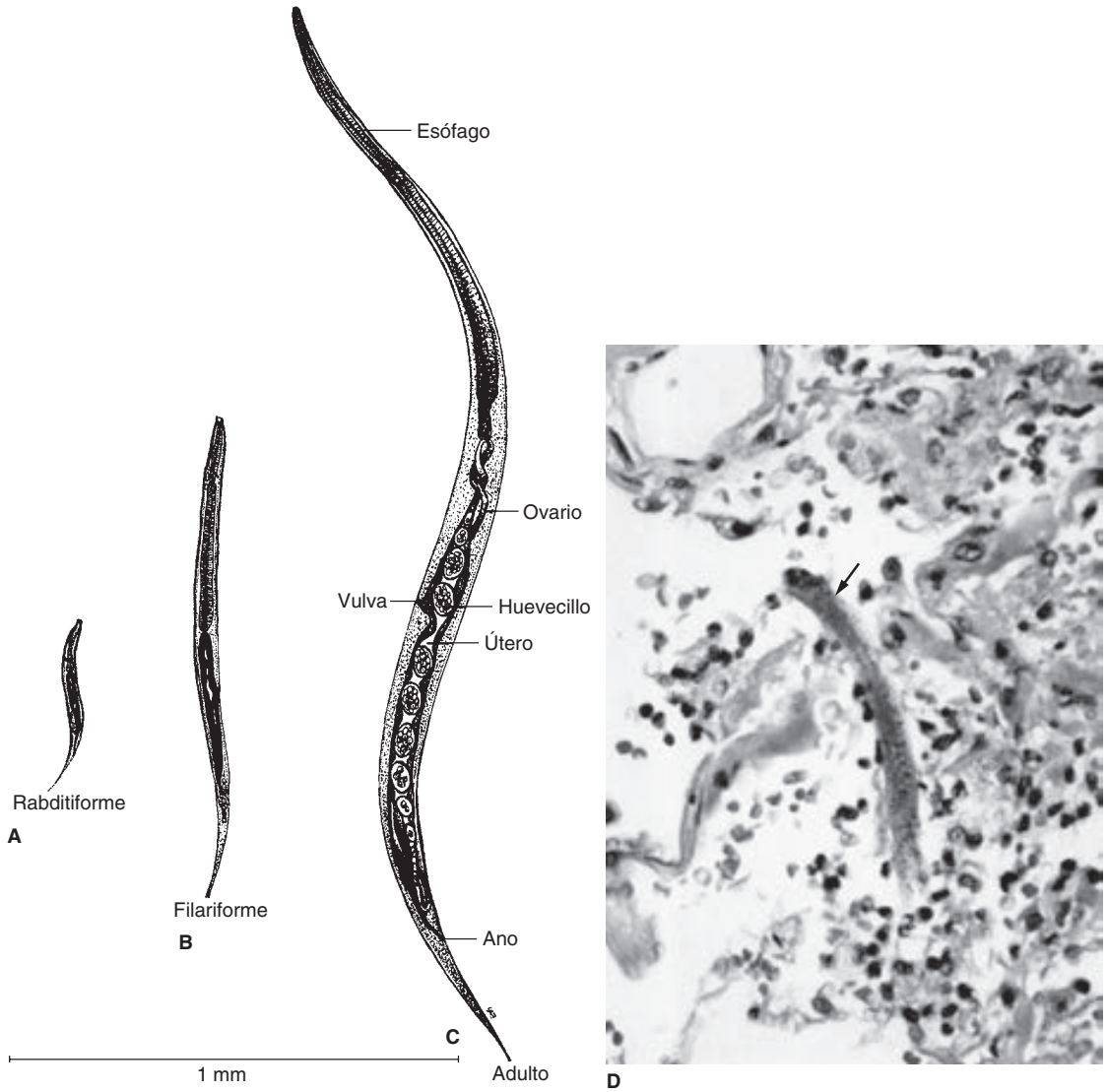


FIGURA 53-7. ***Strongyloides stercoralis*. A-C.** Estructura de la larva rabditiforme, larva filariforme y gusano adulto. **D.** Larva filariforme en los pulmones rodeada por fibrina y células inflamatorias. (D, Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

cos más utilizados, pamoato de pirantel, mebendazol y tiabendazol, son todos eficaces. La prevención requiere mejoría de las instalaciones sanitarias.

STRONGYLOIDES

Strongyloides stercoralis: parasitología

Las formas adultas de *Strongyloides stercoralis* miden 2 mm de longitud, lo que los hace los nematodos intestinales más pequeños. Rara vez se observan machos en el hospedador humano, por lo que algunos autores creen que la hembra puede reproducirse por partenogénesis en este entorno. Sea como fuere, la hembra grávida penetra en la mucosa del duodeno, donde deposita sus huevecillos. En infecciones graves puede haber afección de la vía biliar, conducto pancreático y de la totalidad del intestino delgado y colon. Los huevecillos eclosionan con rapidez, liberando larvas rabditiformes que penetran a la luz intestinal y más tarde se eliminan a través de las heces. Las larvas miden casi 16 por 200 μm y pueden diferenciarse de etapas larvarias similares de uncinariasis por su cavidad bucal corta y primordio genital grande (**figura 53-7**).

Las larvas difieren ligeramente de las uncinarias

CICLO VITAL

Se han descrito tres ciclos vitales diferentes para los nematodos del género *Strongyloides*. El primero, el ciclo directo, es similar al observado para las uncinariasis. Después de la eliminación de las larvas rabditiformes en las heces, sufren una muda en el suelo para convertirse en larvas filariformes, las cuales pueden penetrar la piel del humano. Después de transportarse a los pulmones en el sistema vascular, avanzan a través del aparato respiratorio y son deglutidas

y más tarde maduran a la forma adulta en el intestino delgado. En la segunda forma de ciclo vital, o ciclo de autoinfección, las larvas rabditiformes retrasan su paso hacia el exterior a través del colon por estreñimiento o por otros factores, lo que permite que se transformen en la forma larvaria filariforme infecciosa mientras aún se encuentra en el cuerpo del hospedador. Estas larvas pueden entonces invadir la mucosa interna (autoinfección interna) o la piel perianal (autoinfección externa) sin la intervención de la fase de tierra. De esta forma, *S. stercoralis*, a diferencia de otros nematodos intestinales, tiene la capacidad de modificarse en el cuerpo del hospedador. La carga de gusanos puede incrementarse de una manera espectacular y la infestación puede persistir en forma indefinida, sin la necesidad de la reinfección a partir del ambiente y a menudo con consecuencias graves para el hospedador. En la tercera variante de ciclo vital, o ciclo de vida libre, las larvas rabditiformes, después de su eliminación a través de las heces y depósito de la tierra, desarrollan machos y hembras adultos de vida libre, que pueden propagarse a través de varias generaciones de gusanos de vida libre antes de transformarse nuevamente en larvas filariformes infecciosas. Este ciclo crea un reservorio en la tierra que puede persistir incluso sin el depósito continuo de heces.

El ciclo primario es similar al de las uncinarias, excepto por el desarrollo de larvas rabditiformes en el intestino

El desarrollo de la etapa filariforme en el intestino produce autoinfección

Las formas adultas pueden desarrollarse en tierra, dando origen a un ciclo de vida sostenido

Estrongiloidosis

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de *S. stercoralis* es paralela con la de las uncinariasis, aunque es menos prevalente en todas las regiones, con la excepción de las tropicales. Infecta a 90 millones de individuos en todo el mundo, lo que incluye 400 000 en regiones rurales de Puerto Rico y en el sureste de la porción continental de EUA. Al igual que las uncinariasis, *S. stercoralis* por lo general se adquiere por contacto directo de la piel con larvas presentes en la tierra, pero también puede transmitirse después de la ingestión de alimentos contaminados con larvas filariformes. La transformación de larvas rabditiformes a la etapa filariforme en el intestino puede ocasionar la implantación de formas infecciosas en la región perianal, las cuales pueden transmitirse a otra persona por contacto físico directo o autoinfectar al hospedador original. En individuos debilitados o con inmunodepresión, la transformación a la etapa filariforme ocurre en el intestino mismo, dando origen a autoinfección o sobreinfección graves.

Distribución similar a la de la uncinaria, pero menos común

También ocurre infección por la ingestión de larvas filariformes

PATOGÉNESIS E INMUNIDAD

La invasión del epitelio intestinal puede acelerar el recambio de células epiteliales, alterar la motilidad intestinal e inducir lesiones inflamatorias agudas y crónicas, ulceraciones y formación de abscesos, que en conjunto participan en el síndrome de malabsorción y que con frecuencia caracterizan a la enfermedad clínica. La inmunodepresión relacionada con desnutrición o con administración de esteroides parece acelerar la metamorfosis de las formas rabditiformes a larvas filariformes en la luz intestinal, lo que incrementa la frecuencia e intensidad de la autoinfección. Hay poca evidencia de que se desarrolle inmunidad protectora en el hospedador infectado.

El daño a la mucosa intestinal puede causar síndrome de malabsorción

La inmunodepresión incrementa el riesgo de autoinfección, acelerando el desarrollo larvario

Estrongiloidosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con estrongiloidosis por lo común no tienen antecedentes que sugieran la enfermedad. Sin embargo, presentan manifestaciones de enfermedad pulmonar como las observadas en la ascariasis y con menos frecuencia en la uncinariasis (figura 53-7). Las infestaciones intestinales por lo común cursan asintomáticas. Con cargas elevadas de gusanos, el paciente puede referir dolor epigástrico y dolor a la palpación, que a menudo se agrava por el consumo de alimentos. De hecho, un dolor de tipo ulceroso relacionado con eosinofilia periférica sugiere fuertemente estrongiloidosis. Con la afectación amplia de la mucosa intestinal, pueden observarse vómito, diarrea, íleo paralítico y malabsorción.

Las manifestaciones pulmonares intestinales pueden ser similares a las producidas por uncinaria y por *Ascaris*

La autoinfección externa produce lesiones serpiginosas transitorias, elevadas, eritematosas sobre la región de las nalgas y en la porción inferior de la espalda, lo que refleja la invasión larvaria de la región perianal. Si el paciente no recibe tratamiento, estas lesiones pueden recurrir a intervalos irregulares a lo largo de décadas; son particularmente comunes después de la recuperación de una enfermedad febril. Más de 25% de los presos británicos y estadounidenses en el sur de Asia durante la Segunda Guerra Mundial continuaron presentando tales lesiones antes del diagnóstico y tratamiento casi 40 años después de la exposición.

La autoinfección externa causa lesiones sobre las nalgas y la espalda

Puede ocurrir sobreinfección masiva en individuos con inmunodepresión, sobe todo en aquellos que reciben tratamiento con glucocorticoides, dando origen a enterocolitis grave y diseminación amplia de larvas a órganos extraintestinales, lo que incluye corazón, pulmón y sistema nervioso central. De manera inexplicable, este fenómeno ha sido poco común en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), incluso en regiones endémicas para estrongiloidosis. Las larvas pueden portar bacterias entéricas, dando origen a bacteriemia por gramnegativos y en ocasiones meningitis por grampositivos que han ocasionado la muerte.

Ocurre hiperinfección masiva en individuos con inmunodepresión, pero es poco común en individuos con SIDA

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estrongiloidosis por lo general se establece al encontrar larvas rabditiformes en las heces. De preferencia, sólo deben examinarse muestras frescas para evitar la confusión inducida por la eclosión de huevecillos de uncinarias con la liberación de larvas de

aspecto similar a las de *Strongyloides*. El número de larvas eliminadas en heces varía de un día a otro, y a menudo es necesario examinar varias muestras antes de establecer el diagnóstico de estrongiloidosis. Cuando no se hallan larvas en heces, en ocasiones pueden encontrarse en muestras de aspirado duodenal o de biopsia yeyunal. Si hay afección de los pulmones, debe examinarse el esputo en busca de larvas. Los métodos de cultivo en placa de agar pueden recuperar organismos que son indetectables en estudio microscópico. Los enzimoinmunoanálisis o inmunoanálisis enzimáticos de adsorción para anticuerpos excretores-secretores contra antígenos somáticos se encuentran disponibles en laboratorios de centros de referencia.

Las larvas rabditiformes se detectan en heces o en aspirados duodenales

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Todo paciente infestado debe recibir tratamiento para evitar el incremento de la carga de gusanos por autoinfección y las consecuencias graves de la hiperinfección. Los fármacos preferidos para la estrongiloidosis son la ivermectina y tiabendazol. En síndromes de hiperinfección el tratamiento debe prolongarse por una semana. La tasa de curación es significativamente inferior a 100% y las heces deben verificarse después del tratamiento para valorar si es necesario un nuevo ciclo terapéutico. Los pacientes que residen en regiones endémicas deben ser analizados de manera ocasional en busca de *S. stercoralis* antes de iniciar el tratamiento con esteroides o el tratamiento inmunodepresor. El personal sanitario que atiende a pacientes con síndromes de hiperinfección debe utilizar gorro y guantes porque las heces, saliva, vómito y líquidos corporales pueden contener larvas filariformes infecciosas.

Es esencial el tratamiento para evitar el ciclo de autoinfección

El personal sanitario puede infectarse con larvas filariformes

ESTUDIO DE CASO

¡UN GUSANO EN LA GARGANTA!

Un niño de cuatro años de edad habita en una región rural del sureste de EUA y acostumbra jugar descalzo en el verano; fue llevado a consulta por fiebre de tres días de evolución y sibilancias leves. En la exploración inicial el médico observa dos pequeños objetos similares a gusanos en la orofaringe posterior.

PREGUNTAS

¿Cuál es la causa menos probable?

A. *Ascaris*
B. *Trichuris*
C. *Necator*
D. *Ancylostoma*

El examen de heces es el método diagnóstico inicial en todos los siguientes organismos, con excepción de:

A. *Enterobius*
B. *Trichuris*
C. *Ascaris*
D. *Necator*

¿Cuál de los siguientes organismos puede multiplicarse en el hospedador humano (autoinfección)?

A. *Ascaris*
B. *Ancylostoma*
C. *Trichuris*
D. *Strongyloides*

RESPUESTAS

1(B), **2**(A), **3**(D)

CAPÍTULO 54

Nematodos hísticos

Existe un tipo de elefantiasis que se origina cerca del río Nilo, en el Egipto medio y en ninguna otra parte. En Ática la enfermedad ataca los pies y en Aquea los ojos. En diferentes regiones se afectan diferentes partes del cuerpo y extremidades.

—Lucrecio (99-55 a. C.)

Los nematodos revisados en este capítulo producen enfermedad a través de su presencia en tejidos y sistema linfohematógeno del cuerpo humano. Son un grupo heterogéneo. Tres de ellos, *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis* y *Ancylostoma braziliense*, son parásitos naturales de carnívoros domésticos y silvestres. Son capaces de infectar a humanos pero no pueden completar su ciclo vital en el hospedador humano. Por tanto, los seres humanos actúan como observadores lesionados más que como participantes principales en el ciclo vital de tales parásitos (**cuadro 54-1**).

Los cuatro nematodos importantes restantes, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus* y *Loa loa* pertenecen a una superfamilia (Filarioidea) y todos utilizan a seres humanos como su hospedador natural definitivo (cuadro 54-1). Los gusanos adultos delgados, filiformes, viven por años en los tejidos subcutáneos y vasos linfáticos, donde descargan su descendencia viva, conocida como microfilarias. Esta progenie circula en sangre o migra a los tejidos subcutáneos hasta que son ingeridos por un insecto hematófago específico. En el vector se transforman en larvas filariformes capaces de infectar a otro ser humano cuando un hospedador invertebrado se alimente nuevamente con sangre.

Los nematodos considerados, las enfermedades causadas y las vías habituales de infección en seres humanos se enumeran en el cuadro 54-1.

TOXOCARA

Toxocara canis: parasitología

Toxocara canis es un ascárido intestinal grande de los cánidos, lo que incluye perros, zorros y lobos. En ocasiones se encuentra un organismo relacionado en gatos (*T. cati*) que puede comportarse en forma similar. Cada gusano hembra elimina casi 200 000 huevecillos por día en la materia fecal; cada huevecillo tiene una cubierta gruesa. Después de alcanzar la tierra, los huevecillos evolucionan a la etapa de embrión por un mínimo de 2 a 3 semanas. Más tarde, los huevecillos son infecciosos para cánidos y humanos, y pueden permanecer en tierra húmeda por meses o años. Cuando son ingeridos por un perro joven, las larvas rompen el cascarón del huevecillo,

CUADRO 54-1 Características generales de nematodos hísticos

PARÁSITO	ENFERMEDAD	FUENTE HABITUAL DE INFECCIÓN EN EL HUMANO
Toxocara canis	Toxocariosis (larva migratoria visceral)	Ingestión de huevecillos a partir de heces caninas
Baylisascaris procyonis	Nematodo del mapache	Ingestión de huevecillos a partir de heces de mapache
Trichinella spiralis	Triquinosis	Ingestión de carne de cerdo mal cocida
Ancylostoma braziliense	Larva migratoria cutánea	Tierra contaminada con heces de perro o gato
Principales filarias		
Wuchereria bancrofti, Brugia malayi	Filariasis linfática (elefantiasis)	Mosquito
Onchocerca volvulus	Oncocercosis (ceguera de río)	Mosquitos del género *Simulium*
Loa loa	Loiasis (hinchazón de Calabar)	Tábanos

penetran en la mucosa intestinal y migran a través del hígado, hacia las cavidades derechas del corazón y hacia el pulmón. Aquí, al igual que *Ascaris lumbricoides*, penetran hacia los espacios alveolares, avanzan a través del aparato respiratorio y son deglutidos; más tarde maduran en el intestino delgado. En perros que han completado su crecimiento, la mayor parte de las larvas en migración pasan a través de los capilares pulmonares y alcanzan la circulación sistémica; estas larvas finalmente son filtradas y se enquistan en los tejidos. Los cambios hormonales, la disminución de la inmunidad o ambos en perras preñadas estimulan a las larvas para que reanuden su desarrollo, migren a través de la placenta e infecten a los cachorros nonatos. Las larvas también pueden pasar a los cachorros recién nacidos a través de la leche de la madre. Casi cuatro semanas después del parto, tanto los cachorros como la madre lactante eliminan una gran cantidad de huevecillos en las heces. La madre puede sufrir sobreinfección al ingerir huevecillos recién eliminados y pueden volver a surgir las manifestaciones clínicas.

El ciclo en cánidos es similar a la ascariasis en humanos
Los huevecillos forman embriones en 2 a 3 semanas en la tierra
Los cachorros se infectan por vía transplacentaria; los cánidos hembra infectados excretan numerosos huevecillos

Cuando los humanos ingieren huevecillos infecciosos, las larvas liberadas son lo suficientemente pequeñas para pasar a través de los capilares pulmonares y alcanzar la circulación sistémica. Rara vez los gusanos rompen el alvéolo y llegan al intestino para completar su maduración a la forma adulta. Las larvas en la circulación sistémica continúan creciendo. Cuando su tamaño excede el diámetro del vaso a través del cual pasan, penetran su pared y alcanzan los tejidos. Las larvas inducen una respuesta de tipo T_H2 CD4+ que se caracteriza por eosinofilia y producción de IgE.

Transmisión a humanos mediante la ingestión de huevecillos y larvas que invaden los tejidos

Toxocariosis

EPIDEMIOLOGÍA

T. canis es un parásito cosmopolita. La tasa de infección en 50 millones de perros que habitan en EUA es muy alta; más de 80% de los cachorros y 20% de animales adultos están afectados. El "mejor amigo del hombre" deposita más de 3 500 toneladas de heces al día en las calles, patios y parques estadounidenses y existe un riesgo sanitario real. En algunas áreas, entre 10 y 30% de las muestras de tierra tomadas de parques públicos contienen huevecillos viables de *Toxocara*. Además, los estudios serológicos en humanos indican que casi 4 a 20% de la población ha ingerido huevecillos en algún momento. La incidencia de la infección parece ser más elevada en el sureste de EUA; es probable que el clima húmedo y caliente prolongue la supervivencia de los huevecillos, con lo que se incrementa la exposición. Además, se han encontrado tasas de seroprevalencia de más de 50% en algunos países en vías de desarrollo. Los cachorros en los hogares incrementan el riesgo de infección. Las manifestaciones clínicas ocurren de manera predominante en niños de uno a seis años de edad; muchos tienen antecedentes de geofagia, lo que sugiere que la transmisión de la enfermedad es consecuencia de la ingestión directa de huevecillos en la tierra. La mayor parte de las infecciones son subclínicas pero la incidencia de la enfermedad evidente, aunque difícil de valorar, con certeza excede su registro. Los oftalmólogos con frecuencia observan infección ocular grave por larvas.

La tierra presenta contaminación intensa con huevecillos depositados por animales domésticos
Los niños se infectan más a menudo
La infección es mucho más común que la enfermedad, pero existe subregistro de la enfermedad

Toxocariosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Las larvas de *Toxocara* que alcanzan la circulación sistémica pueden invadir cualquier tejido corporal, donde inducen necrosis, hemorragia, granulomas eosinófilos y más tarde fibrosis. Con mayor frecuencia se afectan hígado, pulmones, corazón, músculo estriado, encéfalo y ojos. La gravedad de las manifestaciones clínicas está relacionada con el número y ubicación de estas lesiones así como con el grado con el cual el hospedador ha sido sensibilizado a los antígenos larvarios. Los niños con infecciones más intensas pueden tener fiebre y hepatomegalia dolorosa. Aquellos con enfermedad grave pueden desarrollar exantema cutáneo, esplenomegalia, asma, infiltrados pulmonares recurrentes, dolor abdominal, cambios conductuales y de los patrones del sueño, defectos neurológicos focales y convulsiones. La enfermedad a menudo persiste por semanas a meses, en un trastorno que con frecuencia se denomina larva migratoria visceral. La muerte sobreviene por insuficiencia respiratoria, arritmias cardiacas o daño cerebral. En niños mayores y adultos las manifestaciones sistémicas son poco comunes. Es más común la invasión ocular por las larvas (larva migratoria ocular); por lo general un estrabismo unilateral o la disminución de la agudeza visual ocasiona que el paciente sea valorado por un oftalmólogo. La exploración muestra endoftalmitis granulomatosa, que suele ser una reacción a la larva que se encuentra a punto de morir; en ocasiones se confunde con retinoblastoma maligno y se realizan enucleaciones innecesarias.

Cualquier tejido puede ser invadido por las larvas
La enfermedad ocasiona invasión de órganos e hipersensibilidad
La invasión ocular produce endoftalmitis granulomatosa

DIAGNÓSTICO

No es de utilidad el examen de heces porque el parásito rara vez alcanza la forma adulta en humanos. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de la larva en una muestra de biopsia hepática o en la autopsia. Puede establecerse el diagnóstico presuntivo con base en las manifestaciones clínicas, leucocitosis a expensas de eosinófilos, aumento de las concentraciones de IgE e incremento en los títulos de anticuerpos contra antígenos de grupo sanguíneo, en particular contra antígeno A. Se ha desarrollado un inmunoanálisis o inmunoensayo enzimático (EIA) utilizando antígenos larvarios, que proporciona a los médicos una prueba serológica sensible (75%) y específica (90%). El procedimiento de Western blot (inmunotransferencia) en ocasiones es un poco más sensible, pero no se encuentra fácilmente disponible. Por desgracia, muchos pacientes con infecciones oculares relacionadas permanecen seronegativos; algunos muestran incremento de los títulos en humor acuoso.

Es necesaria la biopsia de tejidos para su detección
El diagnóstico serológico es fiable cuando se emplea EIA

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento con corticosteroides puede salvar la vida si el paciente tiene afección grave de tipo pulmonar, miocárdica o del sistema nervioso central; por lo común se administra tratamiento antihelmíntico con albendazol o mebendazol, aunque la eficacia de estos fármacos permanece incierta. La prevención requiere el control de la defecación indiscriminada por perros y la desparasitación repetida de mascotas domésticas. La desparasitación debe iniciar cuando el animal tiene tres semanas de vida y debe repetirse cada tres meses durante el primer año de vida y dos veces por año en lo sucesivo.

El tratamiento con corticosteroides es útil para la enfermedad grave

Es importante la desparasitación de mascotas domésticas

BAYLISASCARIS

En fechas recientes se ha identificado cada vez con mayor frecuencia otro nematodo que comparte similitudes clínicas y epidemiológicas con *Toxocara*. *Baylisascaris procyonis* (nematodo del mapache) afecta de manera predominante a niños que juegan en áreas boscosas que son frecuentadas por mapaches. Los sitios donde evacuan los mapaches pueden contener abundantes huevecillos infecciosos que, cuando se ingieren de manera accidental, pueden causar una enfermedad similar a la toxocariosis. Por desgracia, este microorganismo tiene predilección particular por el tejido nervioso y ocular y puede ocasionar una meningoencefalitis eosinofílica devastadora y retinitis. Los métodos diagnósticos y terapéuticos son similares a los empleados para *Toxocara*, pero la enfermedad suele ser letal, en especial cuando se retrasa el tratamiento.

Los nematodos del mapache se comportan de la misma forma que *Toxocara*, pero son más letales

TRICHINELLA

Trichinella spiralis: parasitología

Las formas adultas de *Trichinella* viven en la mucosa duodenal y yeyunal de animales que comen carne fresca en todo el mundo, en particular cerdos, roedores, osos, cánidos, felinos y mamíferos marinos. En un inicio se pensó que pertenecían a una sola especie, pero hoy en día se ha demostrado que las cepas ártica, de clima templado y tropical de *Trichinella* muestran diferencias significativas desde los puntos de vista epidemiológico y biológico; en fechas recientes se reclasificaron en siete especies distintas. Sólo dos especies, *T. spiralis* y la especie del ártico, *T. nativa*, muestran un nivel significativo de patogenicidad para los humanos. Esta revisión se dirige a la primera, en tanto que resaltan las características epidemiológicas y clínicas singulares de la última.

Parásito intestinal de muchos mamíferos carnívoros

El macho pequeño (1.5 mm) copula con la hembra de gran tamaño (3.5 mm) y, al parecer, como consecuencia del esfuerzo, muere. Una semana más tarde, la hembra inseminada empieza a descargar su descendencia. A diferencia de la mayor parte de los nematodos conocidos, la progenie sufre la etapa embrionaria en el interior del útero y más tarde son liberados como larvas de segunda etapa. La procreación continúa por las siguientes 4 a 16 semanas, dando origen a casi 1 500 larvas, cada una de las cuales mide 6 por 100 µm.

FIGURA 54-1. Larva enrollada de *Trichinella spiralis* en un músculo digerido. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange 1997.)

Desde su posición submucosa, la larva encuentra el camino hacia el sistema vascular, pasa a las cavidades derechas del corazón, y atraviesa el lecho capilar pulmonar hasta la circulación sistémica, desde donde se distribuye a todo el cuerpo. Las larvas que penetran en otros tejidos diferentes al músculo estriado, se desintegran y mueren. Aquellas que alcanzan el músculo estriado continúan creciendo, sufren una muda y gradualmente se encapsulan a lo largo de varias semanas. La calcificación de la pared del quiste inicia 6 a 18 meses más tarde, pero las larvas contenidas pueden continuar viables por 5 a 10 años (**figura 54-1**). Los músculos invadidos más a menudo son la musculatura extraocular del ojo, los músculos de la lengua, deltoides, pectoral, músculos intercostales, diafragma y gemelos. Si un segundo animal se alimenta con carne infectada del hospedador original, la larva enquistada se libera por la acción de la digestión gástrica, penetra el epitelio columnar del intestino y madura sobre la lámina propia.

Las larvas alcanzan el músculo estriado y se encapsulan, pero aún son viables

La enfermedad se disemina a través del consumo de carne infectada

Triquinosis

EPIDEMIOLOGÍA

La triquinosis está muy diseminada en carnívoros. En animales domésticos, el cerdo es el afectado más a menudo (**figura 54-2**). Adquieren la infección al comer ratas o basura que contiene quistes de carne no cocida. La infección humana, por su parte, proviene en gran parte de comer productos de cerdo mal preparados. En EUA los brotes suelen rastrearse a salchichas de cerdo caseras listas para consumir, o bien, a carnicerías pequeñas, no autorizadas. La incidencia de la enfermedad es más alta en estadounidenses con ancestros polacos, alemanes e italianos, tal vez por la costumbre de elaborar las salchichas que comen durante sus festividades. En fechas recientes se han reportado brotes epidémicos en refugiados provenientes de Indochina, lo que tal vez esté relacionado con el

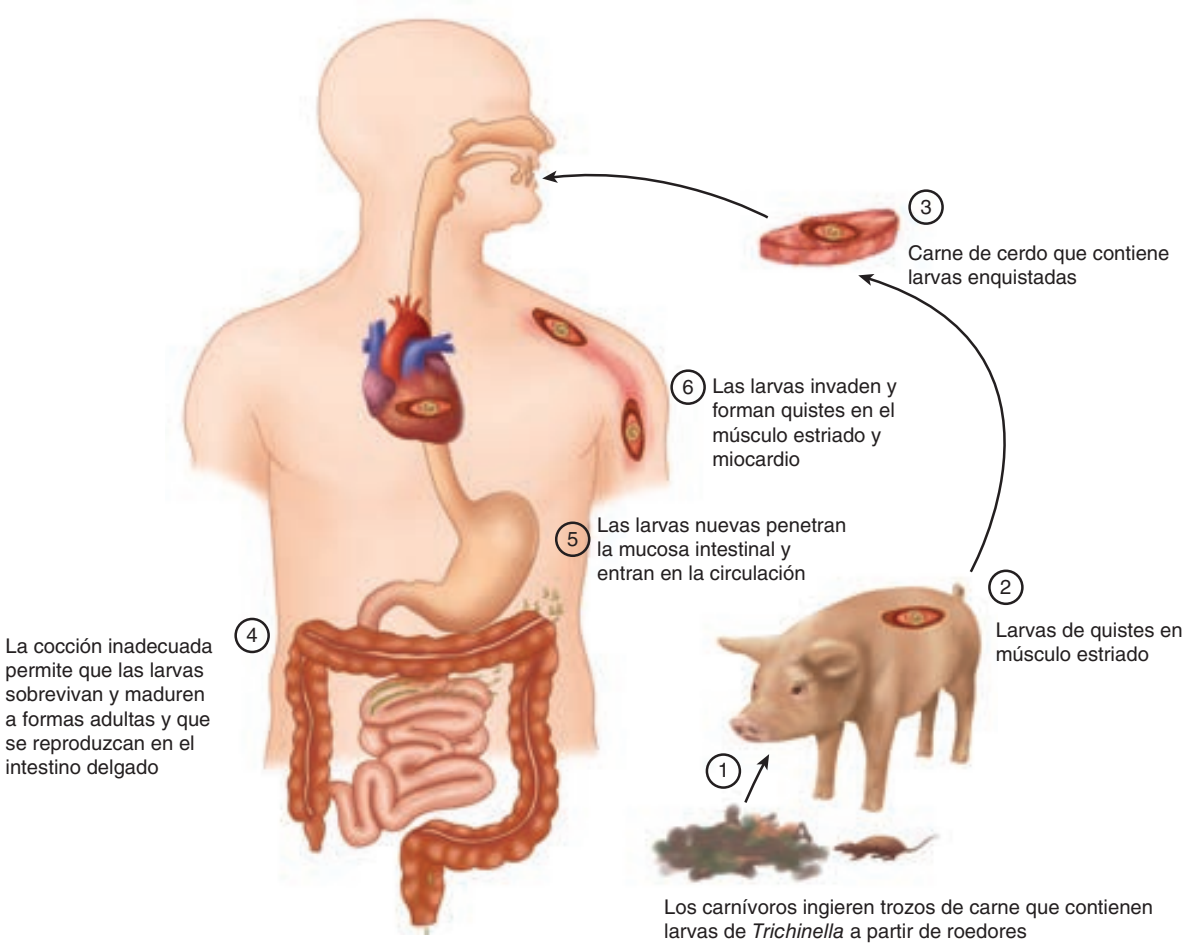

3
Carne de cerdo que contiene larvas enquistadas
6 Las larvas invaden y forman quistes en el músculo estriado y miocardio
5 Las larvas nuevas penetran la mucosa intestinal y entran en la circulación
2
Larvas de quistes en músculo estriado
4
La cocción inadecuada permite que las larvas sobrevivan y maduren a formas adultas y que se reproduzcan en el intestino delgado
1
Los carnívoros ingieren trozos de carne que contienen larvas de *Trichinella* a partir de roedores

FIGURA 54-2. Triquinosis. Las larvas de *T. spiralis* ingeridas por el cerdo (1) finalmente terminan como quistes en humanos (6).

consumo de carne fresca de cerdo mal cocinada. También se han encontrado brotes después del consumo en festividades de carne de cerdo salvaje en California y en Hawai. A la fecha, casi la tercera parte de los casos en seres humanos en EUA, en particular aquellos que ocurrieron en Alaska y en otros estados de la región occidental estadounidense, se han atribuido al consumo de carne de animales salvajes, en especial de osos. Los brotes epidémicos en población de Alaska y canadiense del grupo Inuit han sido consecuencia de la ingestión de carne de morsa cruda infectada con *T. nativa*. En varios brotes epidémicos recientes en Europa se ha incluido el consumo de carne de caballo o de jabalí salvaje. Cada año, algunos casos de triquinosis se adquieren del consumo de carne de res adulterada de manera intencional e ilegal con carne de cerdo.

Los cerdos se infectan al comer ratas o alimentarse de basura

La infección de seres humanos más a menudo se origina por el consumo de carne de cerdo mal cocida

Los animales salvajes (p. ej., osos, morsas) también son un factor de riesgo

En todo el mundo ocurren infecciones en personas; en EUA la prevalencia de quistes que se encuentran en el diafragma de pacientes durante la autopsia ha disminuido de 16.1 a 4.2% en un periodo de 30 años; tal reducción se ha atribuido a la disminución en el consumo de carne de cerdo y derivados, a las guías federales para la preparación comercial de tales alimentos, la práctica de congelar la carne de cerdo (que destruye a todas las cepas de *Trichinella* con excepción de la variante del ártico) y las leyes que requieren la cocción de cualquier trozo de carne utilizado para alimentación de los cerdos. Sin embargo, se calcula que más de 1.5 millones de estadounidenses portan *Trichinella* en su musculatura y que cada año se adquieren 150 000 a 300 000 nuevas infecciones; por fortuna, la mayor parte de los casos cursan asintomáticos y sólo 100 casos clínicos por año se reportan a las autoridades sanitarias federales. En otras regiones del mundo, la infección se adquiere más a menudo de orígenes selváticos, lo que incluye jabalíes y cerdos salvajes.

La prevalencia disminuye como consecuencia de la cocción y de la congelación de la carne de cerdo

Las infecciones en humanos por lo común son subclínicas

PATOGÉNESIS E INMUNIDAD

Las lesiones patológicas de triquinosis se relacionan casi exclusivamente con la presencia de la larva en músculo estriado, corazón y sistema nervioso central. Las células musculares invadidas aumentan de tamaño, pierden sus estriaciones transversales y presentan degeneración basófila. Rodeando el área afectada se encuentra una reacción inflamatoria intensa que consiste en neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. Con el desarrollo de anticuerpos IgG e IgM específi-

cos inicia la destrucción de las larvas circulantes mediada por acción de los eosinófilos, con lo que se disminuye la producción de nuevas larvas y se acelera la expulsión de los gusanos adultos. En algunos pacientes se ha demostrado vasculitis que se atribuye al depósito de complejos inmunitarios circulantes en las paredes vasculares. ::: Complejos inmunitarios, pág. 35

Las larvas se encuentran en músculo estriado, corazón y sistema nervioso central

Reacción inflamatoria aguda con destrucción de las larvas mediada por eosinófilos

Triquinosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Uno o dos días después que el hospedador ha consumido carne contaminada, los gusanos adultos maduros penetran en la mucosa intestinal ocasionando náusea, dolor abdominal y diarrea. En infecciones leves estos síntomas pueden ser pasados por alto, excepto en aquellos casos en que se realiza un análisis retrospectivo cuidadoso; en infecciones más graves, pueden persistir por varios días y ocasionar la postración del paciente. La diarrea que persiste por semanas es característica de los brotes epidémicos por *T. nativa* después del consumo de carne de morsa por la población Inuit del norte de Canadá. La invasión larvaria del músculo estriado inicia casi una semana más tarde (seis semanas) y es la fase más característica de la enfermedad. Los pacientes en quienes se depositan 10 o menos larvas por gramo de tejido por lo común cursan asintomáticos; aquellos con 100 o más por lo general desarrollan enfermedad significativa, en tanto que aquellos con 1 000 a 5 000 larvas tienen evolución muy grave que en ocasiones concluye con la muerte. Las manifestaciones más prominentes de la triquinosis incluyen fiebre, dolor muscular espontáneo y a la palpación y debilidad. Los pacientes también pueden desarrollar edema de párpados, exantema cutáneo maculopapular y hemorragias pequeñas en la conjuntiva y en los lechos ungueales. La hemoptisis y consolidación pulmonar son comunes en infecciones graves. Si existe afección miocárdica pueden observarse anomalías electrocardiográficas, taquicardia o insuficiencia cardiaca congestiva. La invasión del sistema nervioso central se caracteriza por encefalitis, meningitis y polineuritis; pueden aparecer delirio, psicosis, paresia y coma.

Inicio con dolor abdominal y diarrea, conforme penetran las formas adultas

Los síntomas dependen del número y extensión de invasión del músculo por las larvas

Complicaciones graves incluyen hemoptisis e insuficiencia cardiaca

DIAGNÓSTICO

La anomalía más consistente es la leucocitosis a expensas de eosinófilos durante la segunda semana de la enfermedad, la cual persiste por el resto de la evolución clínica. Los eosinófilos por lo común varían de 15 a 50% del recuento total de leucocitos y en algunos pacientes esto puede inducir daño extenso al endotelio cardiaco. En casos terminales o graves la eosinofilia puede desaparecer. Las concentraciones séricas de IgE y de enzimas musculares se encuentran elevadas en la mayor parte de los pacientes con enfermedad clínica.

Eosinofilia de hasta 50% en la segunda semana

Existen numerosas pruebas serológicas disponibles, lo que incluye anticuerpos fluorescentes indirectos, floculación en bentonita y enzimoinmunoanálisis de adsorción. Por lo general no hay anticuerpos significativos antes de la tercera semana de la enfermedad, pero pueden persistir por años.

Por lo común aparecen anticuerpos después de dos semanas y más tarde persisten

La biopsia de músculos gemelos o deltoides durante la tercera semana de la enfermedad a menudo revela larvas enquistadas.

La biopsia muscular revela la presencia de larvas

TRATAMIENTO

Los pacientes con edema grave, manifestaciones pulmonares, afección miocárdica o enfermedad del sistema nervioso central se tratan con corticosteroides. Es tema de controversia la utilidad del tratamiento antihelmíntico específico. La tasa de mortalidad de pacientes sintomáticos es de 1%, pero se eleva a 10% si hay afección del sistema nervioso central. La administración de mebendazol y albendazol interrumpe la producción de nuevas larvas, pero en infecciones graves la destrucción del tejido larvario puede provocar una respuesta de hipersensibilidad peligrosa en el hospedador. Ésta puede moderarse con la administración de corticosteroides.

Se utilizan corticosteroides en casos graves

PREVENCIÓN

El control de la triquinosis requiere el apego a las regulaciones federales para la alimentación con cerdos y limita el contacto de los cerdos domésticos con animales salvajes, en particular roedores, que podrían portar larvas de *Trichinella* en sus tejidos. En el hogar debe tenerse cuidado cuando se cocine carne de cerdo, que debe alcanzar temperaturas internas de al menos 76.6 °C, congelar a –15 °C por tres semanas o ahumar la carne en forma meticulosa antes de su ingestión. En carne obtenida de animales provenientes de las regiones árticas, *T. nativa* puede sobrevivir al congelamiento por un año o más. Todas las cepas pueden sobrevivir a la cocción aparentemente adecuada en hornos de microondas por la variabilidad en las temperaturas internas que se alcanzan.

La prevención primaria incluye la cocción meticulosa

LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA

La larva migratoria cutánea es una infección de la piel causada por larvas de diversos parásitos de animales y humanos, más a menudo la uncinaria del perro y gato, *Ancylostoma braziliense*. Los huevecillos eliminados en las heces de animales infectados y que se depositan en tierra húmeda, tibia y arenosa desarrollan larvas filariformes capaces de penetrar la piel de los mamíferos al contacto. En EUA la transmisión del parásito es particularmente común en las playas del Atlántico en el sur de dicho país y en estados del Golfo.

Por lo común causada por larvas de uncinaria de gatos y perros

Las larvas filariformes penetran y migran en la piel humana

La larva no se desarrolla más en personas, pero puede migrar en el interior de la piel por periodos de semanas o meses. Desde el punto de vista clínico el paciente nota una lesión pruriginosa, elevada, eritematosa, lineal, irregular, de 10 a 20 cm de longitud. La excoriación cutánea por el rascado favorece la infección bacteriana secundaria. Casi 50% de los pacientes infectados desarrollan sín-

CUADRO 54-2 Diferenciación de las microfilarias

PARÁSITO	UBICACIÓN	VAINA	TAMAÑO (μM)	NÚCLEO DE LA COLA	PERIODICIDAD
Wuchereria bancrofti	Sangre	Sí	360	Ninguno	Por lo común nocturno
Brugia malayi	Sangre	Sí	220	Dos	Nocturno
Loa loa	Sangre	Sí	275	Continuo	Diurno
Onchocerca volvulus	Piel	No	300	Ninguno	Ninguno

drome de Löffler e infiltrados pulmonares migratorios transitorios acompañados con eosinofilia periférica. El síndrome con mayor probabilidad refleja la migración pulmonar de las larvas. Éstas rara vez se encuentran en el esputo o en biopsias cutáneas y el diagnóstico debe establecerse con bases clínicas.

No se desarrollan formas adultas en humanos

La larva migratoria cutánea responde bien al tratamiento con albendazol, ivermectina o tiabendazol tópico. Los antihistamínicos y antibióticos pueden ser de utilidad para controlar el prurito y la infección bacteriana secundaria, respectivamente.

FILARIAS LINFÁTICAS

La filariasis linfática abarca un grupo de enfermedades producidas por ciertos miembros de la superfamilia Filarioidea que se instalan en el sistema linfático de seres humanos. Su presencia induce una reacción inflamatoria aguda, obstrucción linfática crónica y, en algunos casos, hinchazón excesiva y grotesca de los genitales y extremidades, manifestación conocida como **elefantiasis**.

Wuchereria y *Brugia*: parasitología

Los dos agentes causales más comunes de la filariasis linfática son *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*. Ambos son gusanos filariformes que se enrollan en el interior del vaso linfático, tanto machos como hembras, por la duración de su vida, que suele ser de una década. Las hembras de *W. bancrofti* miden 100 mm de longitud y los machos 40 mm. Las formas adultas de *B. malayi* miden casi la mitad de estos tamaños. Las hembras grávidas producen grandes cantidades de huevecillos en etapa de embrión. Al momento de la oviposición los embriones se desarrollan hasta su longitud plena (200 a 300 μm) para transformarse en microfilarias. La cubierta de huevecillos se elonga para dar cabida al embrión y permanece como una hoja delgada, flexible. La descendencia de ambas especies tiene un aspecto similar, pero pueden diferenciarse con base en su longitud, características de tinción y estructuras internas (**cuadro 54-2**). Las microfilarias a la postre alcanzan el torrente sanguíneo (**figura 54-3**). En la mayor parte de las infecciones por *W. bancrofti* y *B. malayi*, se acumulan en los vasos pulmonares durante el día; por la noche, en respuesta a los cambios en la tensión de oxígeno, se rebosan hacia la circulación periférica, donde se encuentran en grandes números entre las 9 pm y 2 am. Una cepa polinesia de *W. bancrofti* muestra periodicidad diferente, con concentraciones más elevadas temprano por la tarde. La periodicidad tiene consecuencias epidemiológicas importantes, porque determina el tipo de mosquito que actúa como vector y hospedador intermedio. En los músculos torácicos del mosquito las microfilarias se transforman en larva rabditiforme y más tarde en larva filariforme; esta última penetra activamente el sitio de alimentación cuando el mosquito toma su siguiente alimento. En el nuevo hospedador el parásito migra hacia los vasos linfáticos, sufre una serie de mudas y alcanza la forma adulta en 6 a 12 meses (**figura 54-4**).

Los gusanos adultos viven en los conductos linfáticos por una década

Se desarrollan microfilarias a partir de huevecillos

Las microfilarias circulan en sangre periférica una vez al día

El mosquito es un vector esencial y hospedador intermedio

Filariasis linfática

EPIDEMIOLOGÍA

La filariasis linfática infecta a casi 120 millones de personas en África, Latinoamérica, islas del Pacífico y Asia; más de 75% de dichos casos se concentran en Asia. *W. bancrofti* se transmite principalmente por mosquitos del género *Anopheles* o *Culex* y es la más cosmopolita de las dos especies; se encuentra distribuida en zonas con malas medidas sanitarias y áreas urbanas sobrepobladas de los tres continentes. En alguna ocasión ocurrió un foco endémico pequeño cerca de Charleston, Carolina del Sur, pero desapareció en el decenio de 1920-1929. Además, casi 15 000 soldados estadounidenses adquirieron infecciones por *W. bancrofti* durante la Segunda Gue-

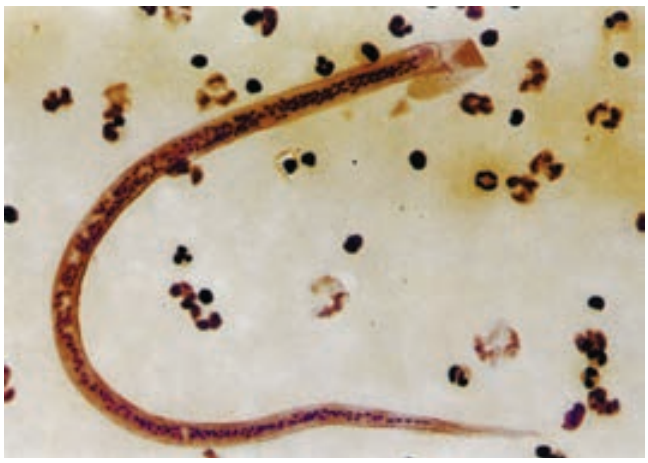


FIGURA 54-3. Microfilaria de *Wuchereria bancrofti* en un frotis de sangre. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997, figura 147-6.)

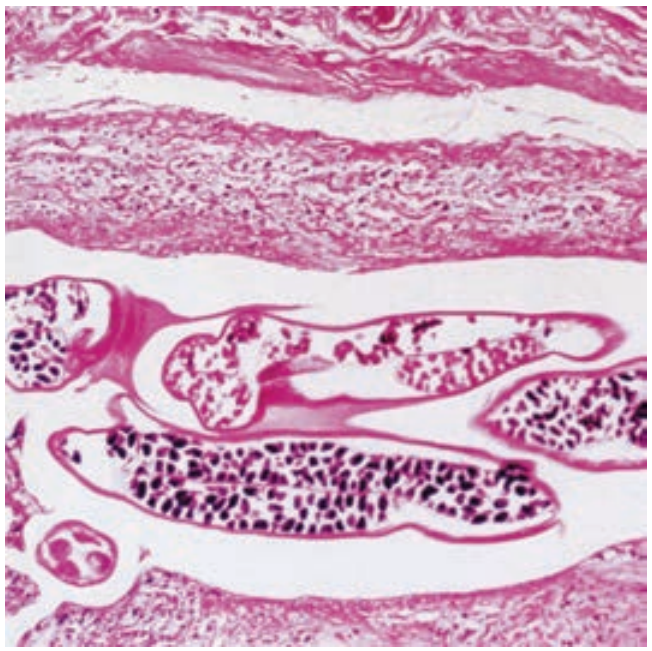


FIGURA 54-4. Filariasis linfática. Estos linfáticos dilatados están ocupados por formas adultas grávidas de *W. bancrofti*. Los huevecillos y microfilarias en desarrollo se encuentran en las tubas uterinas pares. Observe el tejido con engrosamiento fibroso. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997, Figura 147-4.)

rra Mundial. La misma infección se encontró en fechas recientes en casi 7% de los refugiados de Haití en EUA.

Principalmente en Asia y en otras regiones tropicales

B. malayi se transmite a través de mosquitos del género *Mansonia* y está confinada a las áreas rurales de la costa de Asia y Pacífico del Sur. En animales se han encontrado cepas con periodicidad inusual. Los humanos son los únicos hospedadores vertebrados conocidos para la mayor parte de las cepas de *B. malayi* y para *W. bancrofti*. En la región oriental del archipiélago de Indonesia una especie estrechamente relacionada, *B. timori,* se transmite por mosquitos *Anopheles* que se alimentan por la noche.

Los humanos son los únicos hospedadores vertebrados para *Wuchereria*

PATOGÉNESIS Y PATOGENIA

Los cambios anatomopatológicos se confinan principalmente al sistema linfático y pueden dividirse en lesiones agudas y crónicas. En la enfermedad aguda la presencia de larvas adolescentes en muda y de adultos muertos o a punto de morir estimula la dilatación de los vasos linfáticos, ocasiona cambios hiperplásicos en el endotelio del vaso, causa infiltración por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos y se forman trombos (linfangitis aguda); esto se continúa con la formación de granulomas, fibrosis y obstrucción linfática permanente. Las infecciones repetidas finalmente ocasionan obstrucción linfática masiva. La piel y tejido subcutáneo se tornan edematosos, se engruesan y presentan fibrosis; puede haber rotura de los vasos dilatados, con fuga de linfa hacia los tejidos o cavidades corporales. A menudo se superponen sobreinfecciones bacterianas y micóticas de la piel que contribuyen al daño de los tejidos.

Obstrucción linfática con las infecciones repetidas

Filariasis linfática: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los individuos que entran en regiones endémicas como adultos y residen en tales sitios por meses o años a menudo presentan linfadenitis aguda, urticaria, eosinofilia e incremento en las concentraciones séricas de IgE; ellos rara vez desarrollarán obstrucción linfática. Una proporción significativa de población local cursará con microfilaremia asintomática y algunos de éstos eliminan de manera espontánea la infección en tanto que otros experimentan "fiebre por filarias" con linfadenitis 8 a 12 meses después de la exposición; por lo general hay febrícula, aunque en casos más graves la temperatura puede ser hasta de 40 °C con escalofríos, mialgias y otras manifestaciones sistémicas. Por lo común la linfadenitis se nota por primera vez en la región femoral, la cual aumenta de tamaño con la aparición de una tumoración eritematosa y dolorosa. La inflamación se disemina con patrón centrífugo siguiendo el trayecto de los conductos linfáticos a lo largo de la pierna. Los vasos aumentan de tamaño y se tornan dolorosos y la piel suprayacente presenta edema y eritema. En la filariasis por *W. bancrofti*, los vasos linfáticos de los testículos, epidídimo y cordón espermático se afectan con mayor frecuencia, dando origen a orquitis dolorosa, epididimitis y funiculitis; la inflamación de los vasos retroperitoneales puede simular abdomen agudo. Otros vasos linfáticos afectados con menos frecuencia incluyen los de las regiones epitroclear, axilar y otros vasos linfáticos. Las manifestaciones agudas duran pocos días y se resuelven espontáneamente, para recurrir de manera periódica en semanas o meses.

Con las infecciones repetidas se desarrolla obstrucción linfática permanente en las regiones afectadas. Quizá aparezca edema, ascitis, derrame pleural, hidrocele y derrame articular. La linfadenopatía persiste y puede haber rotura de conductos linfáticos hinchados, palpables, dando origen a la formación de un absceso o a un seno que drena secreción. La rotura de los vasos hacia la cavidad abdominal llega a causar ascitis quilosa. En pacientes con infecciones intensas y repetidas a lo largo de décadas puede surgir elefantiasis; tales pacientes quizá continúen experimentando episodios inflamatorios agudos.

Las manifestaciones iniciales incluyen linfadenitis, urticaria y eosinofilia

Quizá recurran las manifestaciones agudas

La elefantiasis puede ser el resultado final

En el sur de la India, Pakistán, Sri Lanka, Indonesia, sureste asiático y África oriental se observa una forma aberrante de filariasis. Esta forma se conoce como eosinofilia pulmonar tropical y se caracteriza por eosinofilia intensa, aumento de las concentraciones de IgE, títulos elevados de anticuerpos contra filarias, ausencia de microfilarias circulantes en la sangre y evolución crónica acompañada por aumento masivo de tamaño de los ganglios linfáticos y del bazo (niños) o bien tos crónica, broncospasmo nocturno e infiltrados pulmonares (en adultos); sin tratamiento, la filariasis linfática puede progresar a fibrosis pulmonar intersticial. Se han encontrado

microfilarias en los tejidos de tales pacientes y las manifestaciones clínicas pueden terminarse mediante la administración de tratamiento específico contra filarias. Se cree que este síndrome es precipitado por la eliminación de las microfilarias circulantes por una reacción inmunitaria celular dependiente de IgG. Las microfilarias quedan atrapadas en varios tejidos donde desencadenan una respuesta inflamatoria eosinofílica, formación de granuloma y fibrosis.
En el síndrome de eosinofilia tropical no se encuentran microfilarias en sangre

DIAGNÓSTICO

La eosinofilia por lo común se presenta durante episodios inflamatorios agudos, pero el diagnóstico definitivo requiere de la presencia de microfilarias en sangre o en líquidos linfático, pleural o de ascitis. Las filarias se buscan en frotis delgados y gruesos con tinción de Giemsa o de Wright. El cuadro 54-2 lista las principales características distintivas de estas y de otras microfilarias. La aparición de las microfilarias suele ser periódica y por tanto la obtención de la muestra debe realizarse en el momento apropiado. Si el procedimiento es difícil, puede administrarse al paciente un fármaco con actividad contra filarias como dietilcarbamazina, fármaco que estimula la migración de microfilarias desde la circulación pulmonar hasta la sistémica e incrementa la posibilidad de recuperación del parásito. Si la parasitemia es escasa, la muestra debe ser concentrada antes de examinarse. Una vez que se han encontrado, las microfilarias deben diferenciarse de aquellas producidas por otras especies de filarias. Se han utilizado varias pruebas serológicas para el diagnóstico de microfilaremia, pero hasta fechas recientes carecían de la sensibilidad y especificidad adecuadas; incluso las pruebas más recientes son de poca utilidad diagnóstica en individuos que habitan en regiones endémicas, porque muchas personas han experimentado una infección previa por filarias. Pueden encontrarse antígenos circulantes de filarias en la mayor parte de los pacientes con microfilaremia y también en algunos individuos seropositivos sin microfilaremia. La detección de antígenos debe demostrar ser un indicador específico de enfermedad activa. La eosinofilia tropical se diagnostica como se describió antes.
Eosinofilia durante episodios agudos
La búsqueda de microfilarias en sangre requiere la obtención cuidadosa y oportuna de la muestra

TRATAMIENTO

La dietilcarbamazina elimina las microfilarias de la sangre y destruye o lesiona a los gusanos adultos, dando origen a la supresión a largo plazo de la infección o la cura parasitológica. Con frecuencia, la muerte de las microfilarias estimula una reacción alérgica en el hospedador. Esta respuesta en ocasiones es grave y requiere la administración de antihistamínicos y corticosteroides. Aún no se ha establecido la utilidad de la ivermectina en el tratamiento de la filariasis linfática; estudios iniciales han demostrado un alto nivel de eficacia para eliminar la microfilaremia después de la administración de una sola dosis. Los cambios hísticos de la elefantiasis a menudo son irreversibles, pero el aumento de tamaño de las extremidades puede aminorarse con el uso de vendajes de presión o cirugía plástica. Los programas de control combinan el control del mosquito con el tratamiento masivo de poblaciones enteras.
La destrucción de microfilarias puede estimular una respuesta alérgica

ONCHOCERCA

La oncocercosis o ceguera de río es producida por una filaria cutánea, *Onchocerca volvulus*, y se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos, engrosamiento cutáneo pruriginoso y ceguera.

Onchocerca volvulus: parasitología

Los gusanos adultos hembra filariformes de 40 a 60 cm de longitud se encuentran junto con el macho diminuto en tumoraciones enrolladas en nódulos subcutáneos y fibrosos profundos. Las hembras producen más de 2 000 microfilarias por día a lo largo de sus casi 15 años de vida. La progenie pierde sus vainas poco después de salir del útero, sale de la cápsula fibrosa y migra por dos años en los tejidos subcutáneos, piel (**figura 54-5**) y ojos; por último, muere o es ingerida por jejenes del género *Simulium*, que se reproducen en los bancos de aguas turbulentas de rápido movimiento. Después de su transformación en larvas filariformes, se transmiten a otro hospedador humano. Sufren mudas repetidas a lo largo de 6 a 12 meses antes de alcanzar la forma adulta y encapsularse.
Formas adultas en tejido subcutáneo, piel y ojo
Transmitida por el mosquito *Simulium*

Oncocercosis

EPIDEMIOLOGÍA

La oncocercosis infecta a casi 13 a 20 millones de personas, de las cuales casi 1 a 5% sufre ceguera. La mayor parte de los individuos

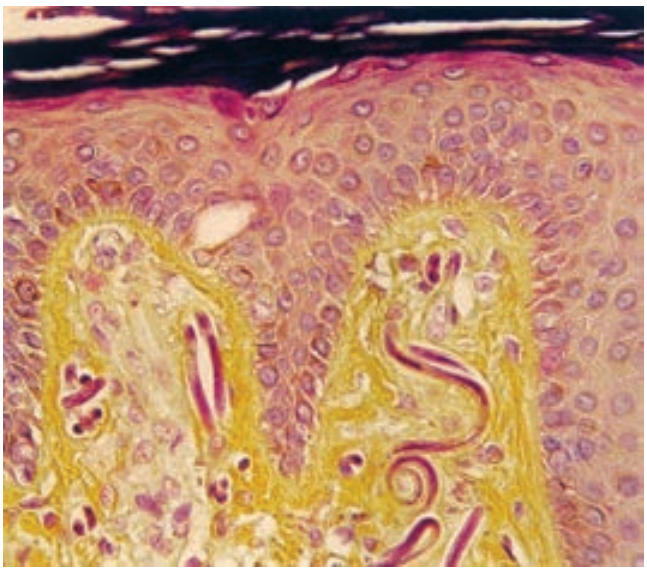


FIGURA 54-5. Dermatitis por oncocercosis. Las microfilarias de *Onchocerca volvulus* se concentran en las papilas dérmicas, lo que las deja en posición particularmente disponible cuando el jején vector pica y se alimenta. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

afectados viven en la región tropical de África, y más de la mitad de éstos habitan en Nigeria y en el Congo; el foco de infección también se encuentra en Yemen, Arabia Saudita y Latinoamérica desde el sur de México hasta la mitad norte de Sudamérica. Se ha sugerido que la enfermedad se introdujo en Sudamérica por esclavos provenientes de África occidental que fueron transportados al Nuevo Mundo con el fin de hacerlos participar en actividades de minería en los ríos de las montañas de Venezuela y Colombia. Los focos de América Central datan del uso de tropas sudanesas por Napoleón III para apoyar su invasión a México en 1862. La oncocercosis persiste en pendientes muy inclinadas de la Sierra, donde las plantaciones de café, a lo largo de ríos de alto flujo, actúan como sitios para la reproducción de mosquitos del género *Simulium*.

La mayor parte de los casos ocurren en la región tropical de África

Oncocercosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los nódulos subcutáneos en los que se encuentran los gusanos adultos pueden ubicarse en cualquier sitio del cuerpo, por lo general sobre prominencias óseas. En México y Guatemala, donde el mosquito vector por lo común pica la parte superior del cuerpo, se concentran en la cabeza; en Sudamérica y África se encuentran principalmente en tronco y piernas. Los nódulos se pueden contar por cientos, pero la mayor parte de las personas infectadas tienen menos de 10. Los nódulos son firmes, no están unidos a planos profundos y miden 1 a 3 cm de diámetro. A menos que el nódulo se ubique sobre una articulación, es poco común el dolor espontáneo o a la palpación. De mayor importancia para el paciente son los efectos secundarios de la presencia de microfilarias en los tejidos. La muerte de los parásitos que ocasiona liberación de antígenos puede dar origen a reacciones de hipersensibilidad inmediata en reacciones inflamatorias agudas y crónicas. En la piel, esta reacción se manifiesta como lesiones cutáneas papulares o con aspecto similar al de erisipela con prurito intenso. En ocasiones, la piel se engruesa y sufre liquenificación. Se pierde el tejido subepidérmico elástico y se forman arrugas y pliegues cutáneos grandes en las regiones inguinales. En regiones de África la linfadenitis obstructiva con fibrosis puede dar origen a elefantiasis. Sin embargo, la invasión al ojo causa las lesiones más graves. La queratitis puntiforme, iritis y coriorretinitis pueden ocasionar disminución en la agudeza visual y, en ocasiones, ceguera total. En Centroamérica pueden observarse lesiones oculares hasta en 30% de los pacientes infectados. En ciertas comunidades de África occidental, 85% de la población tiene lesiones oculares y 50% de la población de varones adultos sufre ceguera.

Los nódulos subcutáneos pueden ser múltiples con reacción de hipersensibilidad a las microfilarias

Causa importante de ceguera en regiones afectadas

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece al demostrar la presencia de microfilarias en muestras de piel tomadas con tijera de las áreas afectadas. Cuando hay afección del ojo, el organismo en ocasiones se observa en la cámara anterior del ojo con la ayuda de una lámpara de hendidura.

Se observan microfilarias en muestras cutáneas

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Habitualmente se ha utilizado dietilcarbamazina para la destrucción de las microfilarias. El tratamiento da principio con dosis muy pequeñas para evitar la destrucción rápida del parásito con las consecuencias alérgicas asociadas; esta consideración es de particular importancia cuando hay una afección ocular; una reacción inflamatoria inducida por el tratamiento puede ser más nociva. La ivermectina es un nuevo fármaco con acción contra las microfilarias que ha demostrado ser más eficaz que la dietilcarbamazina y que no parece inducir las manifestaciones alérgicas graves que se observan con este fármaco. Como no destruye a los gusanos adultos, podría ser necesario un nuevo tratamiento varios años más tarde. No se han desarrollado métodos de control satisfactorios; la aplicación de insecticidas a las aguas donde se reproducen los vectores debe continuarse por décadas para interrumpir de manera permanente la transmisión, porque el parásito vive por periodos muy prolongados en el ser humano. Con la introducción de la ivermectina hoy en día es posible el tratamiento o quimioprofilaxis masivas.

El tratamiento puede causar reacciones de hipersensibilidad

No existen vacunas o quimioprofilaxis eficaces. La distribución masiva anual de ivermectina a lo largo de periodos de 10 a 15 años puede interrumpir el ciclo de transmisión. Un programa de control de larvas de *Simulium* patrocinado por la Organización Mundial de la Salud utilizó insecticidas aplicados por vía aérea y tuvo éxito para interrumpir la transmisión de la oncocercosis en regiones de la sabana de África occidental.

LOA LOA

La loiasis es una enfermedad por filarias de la región occidental de África producida por el gusano ocular *Loa loa*. Los adultos de vida larga migran de manera continua a través de los tejidos subcutáneos de humanos a velocidades máximas de casi 1 cm/hora. Durante la migración producen áreas localizadas de inflamación alérgica conocidas como hinchazón de Calabar. Estas lesiones del tamaño de un huevo persisten por 2 a 3 días y pueden acompañarse de fiebre, prurito, urticaria y dolor. En ocasiones los gusanos adultos pueden cruzar el ojo por debajo de la conjuntiva, produciendo dolor ocular intenso y alarma.

Las formas adultas migran a través de los tejidos subcutáneos produciendo hinchazón localizada de Calabar

Las hembras producen microfilarias con vaina, que se encuentran en el torrente sanguíneo durante las horas del día. Mosquitos del género *Chrysops* actúan como vectores.

El diagnóstico se establece al recuperar gusanos adultos del ojo o al aislar las microfilarias características de la sangre o de las hinchazones de Calabar. La eosinofilia es constante. La dietilcarbamazina destruye a las microfilarias y las formas adultas, pero debe administrarse con precaución para evitar reacciones alérgicas graves. El albendazol disminuye la cantidad de microfilarias sin producir reacciones alérgicas, tal vez por la acción preferencial sobre gusanos adultos.

Se demuestra la presencia de gusanos adultos en ojo o microfilarias en sangre o tejidos

ESTUDIO DE CASO

UN PREESCOLAR QUE ADORA A LOS PERROS

Un niño de dos años de edad acude con frecuencia a un parque público y juega con las mascotas de otras personas. También tiene antecedentes de signo de pica (comer tierra). En las últimas semanas desarrolló fiebre y sibilancias junto con síntomas vagos de molestias abdominales. Los datos a la exploración física incluyen sibilancias y hepatomegalia dolorosa, leve.

Los estudios de laboratorio y gabinete reportan infiltrado pulmonar intersticial disperso, recuento de leucocitos de 29 000/mm^3 con 40% de eosinófilos y anemia leve.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál es la causa más probable de la enfermedad de este niño?

A. *Trichinella*
B. *Toxocara*
C. *Baylisascaris*
D. *Ancylostoma*

■ Las infecciones por *Ancylostoma* se adquieren por:

A. Transmisión a través de mosquitos
B. Picaduras por jejenes
C. Picaduras por tábanos
D. Penetración directa de larvas a través de la piel

■ Los cortes finos de piel con tijera se utilizan para el diagnóstico de:

A. *Loa*
B. *Wuchereria*
C. *Brugia*
D. *Onchocerca*

RESPUESTAS

1(B), **2**(D), **3**(D)

CAPÍTULO 55

Cestodos

Los cestodos son helmintos largos, acintados, que se han ganado el apelativo común de *tenias* (cinta en latín), lo que hace referencia a su forma. Su aspecto, número y reputación exagerada de inducir pérdida de peso los han hecho los gusanos intestinales mejor conocidos. Las mejoras sanitarias han reducido de manera espectacular la prevalencia de la infestación en EUA, pero continúan habitando en el intestino de cientos de ciudadanos. En algunas partes del mundo, las poblaciones indígenas toman purgantes cada mes para librarse de este gusano, el más grande y más repulsivo de los parásitos intestinales.

Parasitología

MORFOLOGÍA

Al igual que todos los helmintos, las tenias carecen de aparatos respiratorio y vascular; así como de intestino y de cavidad corporal. Los alimentos se absorben a través de una cutícula compleja y los órganos internos se encuentran embebidos en un parénquima sólido. Los adultos se dividen en tres partes distintas: la "cabeza" o escólex, un cuello generador y el estróbilo, un cuerpo segmentado largo. El escólex por lo común mide menos de 2 mm de diámetro y cuenta con cuatro discos de succión musculares que utiliza para fijarse a la mucosa intestinal del hospedador, para el género *Diphyllobothrium*, los discos se sustituyen por dos surcos. Como método auxiliar adicional para la fijación, el escólex de algunas especies posee protuberancias que pueden retraerse o rostelo, que cuenta con una corona de ganchos quitinosos. Inmediatamente por detrás del escólex se encuentra el cuello, del cual se generan segmentos individuales o proglótides, uno a la vez, para constituir el cuerpo con forma similar a una cadena. Cada proglótide contiene una unidad reproductora hermafrodita unida al resto de la colonia por una cutícula común, troncos nerviosos y conductos excretores. Las gónadas masculinas y femeninas maduran y llevan a cabo la fertilización conforme el segmento es desplazado para alejarse cada vez más del cuello mediante la formación de nuevos proglótides. Cuando el segmento alcanza la etapa de gravidez, libera huevecillos al romperse, desintegrarse o al pasar a través de un poro uterino. Los huevecillos del género *Taenia* poseen una cubierta sólida que contiene un embrión completamente desarrollado con seis ganchos (hexacanto). Los huevecillos de *Diphyllobothrium latum,* por el contrario, son inmaduros al momento del depósito y poseen una abertura cubierta u opérculo, a través del cual el embrión sale completamente desarrollado.

Carecen de intestino; absorben los alimentos del hospedador

Se dividen en escólex, cuello y un cuerpo segmentado (estróbilo)

Cada proglótide es una unidad hermafrodita que libera huevecillos a través de una rotura o de poros uterinos

CICLO VITAL

Con excepción de *Hymenolepis nana*, el desarrollo adicional de todos los cestodos requiere el paso de la larva a través de uno o más hospedadores intermedios. Los huevecillos del género *Taenia* pasan en las heces de su hospedador definitivo, alcanzan el suelo y son ingeridos por un hospedador intermedio específico. Eclosionan en su intestino y liberan embriones que penetran la mucosa intestinal y encuentran su camino a través del aparato linfohematógeno hasta los tejidos, donde se enquistan. A partir del recubrimiento germinal del quiste, se forman los escólex inmaduros o protoescólex. Un quiste con una sola estructura se conoce como cisticerco (o en el caso de *H. nana*, un cisticercoide); un quiste con múltiples protoescólex se conoce como coenuro. En algunas especies de *Taenia*, los quistes hijos contienen muchos protoescólix que se forman en el interior de la madre o en un quiste hidatídico. El ciclo se completa cuando el hospedador definitivo ingiere carne del hospedador intermediario con quistes. Después de la digestión de la carne en el estómago, se libera el quiste, el protoescólex se convierte en escólex y se continúa con la unión a la mucosa con la generación de un nuevo estróbilo.

Los huevecillos de *Taenia* deben ingerirse de un hospedador intermedio

Se forman quistes infecciosos de *Taenia* en el hospedador intermedio

Los hospedadores definitivos ingieren quistes en la carne de hospedadores intermedios para dar origen a un gusano intestinal adulto

D. latum es una tenia cuyos huevecillos son inmaduros al momento de la liberación y requieren dos hospedadores intermedios para completar el desarrollo larvario. Los huevecillos deben alcanzar el agua fresca antes de abrir el opérculo y liberar una larva ciliada de vida libre o coracidio. Más tarde, el coracidio es ingerido por el primer hospedador intermedio, un copépodo, que se transforma en larva (procercoide). Cuando el copépodo, a su vez, es ingerido por un pez de agua dulce, la larva penetra en la musculatura del pez para formar una larva infecciosa elongada, conocida como plerocercoide. Los ciclos vitales y las características importantes de las tenias intestinales e hísticas que infectan a las personas se resumen en el **cuadro 55-1**.

D. latum requiere dos hospedadores intermedios, un copépodo y un pez de agua dulce, para completar su ciclo

CUADRO 55-1 Tenias intestinales e hísticas

ETAPA	*DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM*	*TAENIA SAGINATA*	*TAENIA SOLIUM*	*HYMENOLEPIS NANA*	*ECHINOCOCCUS GRANULOSUS*	*ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS*
Adulta						
Hospedador definitivo	Humanos, perros, gatos	Humanos	Humanos	Humanos, roedores	Perros, lobos	Zorros
Ubicación	Luz intestinal[a]	Luz intestinal[a]	Luz intestinal[a]	Luz intestinal[a]	Luz intestinal	Luz intestinal
Longitud (m)	3-10	4-6	2-4	0.02-0.04	0.005	0.005
Mecanismo de fijación	Surcos	Discos	Discos, ganchos	Discos, ganchos	Discos, ganchos	Discos, ganchos
Segmento maduro	Ancho	Elongado	Elongado	Ancho	Elongado	Elongado
Huevecillo						
Estado de maduración	No en etapa de embrión	Embrión	Embrión	Embrión	Embrión	Embrión
Características distintivas	Opérculo	Estrías radiales	Estrías radiales	Filamentos polares	Estrías radiales	Estrías radiales
Desarrollo larvario en humanos	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Larva						
Hospedador intermedio	Peces, copépodos	Bovinos	Cerdos, humanos	Humanos, roedores	Herbívoros, humanos	Ratas de campo, humanos
Ubicación	Tejidos	Tejidos[a]	Tejidos[a]	Mucosa intestinal[a]	Tejidos[a]	Tejidos[a]
Forma	Procercoide (copépodos)	Cisticerco	Cisticerco	Cisticercoide	Quiste hidatídico	Quiste hidatídico
	Plerocercoide (pez)					

[a] Sitio de infección en humanos.

Enfermedad clínica

Las consecuencias clínicas de la infección por tenias en humanos dependen de si el paciente actúa como hospedador primario o intermedio. En el primer caso, los gusanos adultos se confinan a la luz intestinal y las consecuencias de la infestación suelen ser menores. Las infestaciones por *Taenia saginata* y por *Diphyllobothrium* son ejemplos claros; por el contrario, cuando el paciente actúa como hospedador intermedio (p. ej., para *Echinococcus granulosus*), el desarrollo larvario produce invasión hística y con frecuencia causa enfermedades graves. La capacidad de *H. nana* y *T. solium* para utilizar a los humanos como hospedador primario e intermedio es una característica singular.

Los efectos clínicos dependen de si las personas son el hospedador definitivo o intermedio

TENIA DE LA CARNE DE RES

Taenia saginata: parasitología

T. saginata habita en el yeyuno del humano, donde puede vivir hasta por 25 años y alcanzar una longitud máxima de 10 m; su escólex de 1 mm carece de ganchos pero posee cuatro discos de succión que son típicos de la mayor parte de los cestodos (**figura 55-1A**). El estróbilo es de color blanco cremoso y está formado por 1 000 a 2 000 proglótides individuales. Los segmentos terminales son más largos (20 mm) que anchos (5 mm) y contienen un útero grande con 15 a 20 ramas laterales; esta característica es útil para diferenciarla de la tenia de la carne de cerdo, *T. solium*, que tiene relación estrecha. Cuando está en estado grávido, cadenas de 6 a 9 proglótides terminales, cada uno con casi 100 000 huevecillos, se separan del resto del estróbilo. Estos segmentos musculares pueden desplazarse sin ayuda a través del conducto anal y eliminarse intactos en las heces. Los proglótides que alcanzan la tierra finalmente se desintegran y liberan sus huevecillos característicos, mismos que tienen un diámetro de 30 a 40 µm, son esféricos y poseen una cubierta gruesa con estrías radiales (figura 55-1B). En entornos apropiados, el embrión hexacanto puede sobrevivir por meses. Si es ingerido por ganado o por otros herbívoros, se libera el embrión, penetra la pared intestinal y alcanza el aparato vascular hacia los músculos estriados de la lengua, diafragma y cuartos traseros. Ahí se transforma en un cisticerco blanquecino, ovoide, de 5 por 10 mm, denominado *Cysticercus bovis*. Cuando se presenta en grandes cantidades, el cisticerco produce en la carne un aspecto manchado, desagradable. Los humanos se infectan cuando ingieren carne mal cocida que contiene formas larvarias.

T. saginata coloniza el yeyuno de los humanos

Los proglótides grávidos se eliminan en las heces

Los huevecillos son ingeridos por hospedadores intermedios herbívoros
Los cisticercos se encuentran en el músculo estriado de bovinos
Los seres humanos se infectan al consumir carne infectada con cocción inadecuada

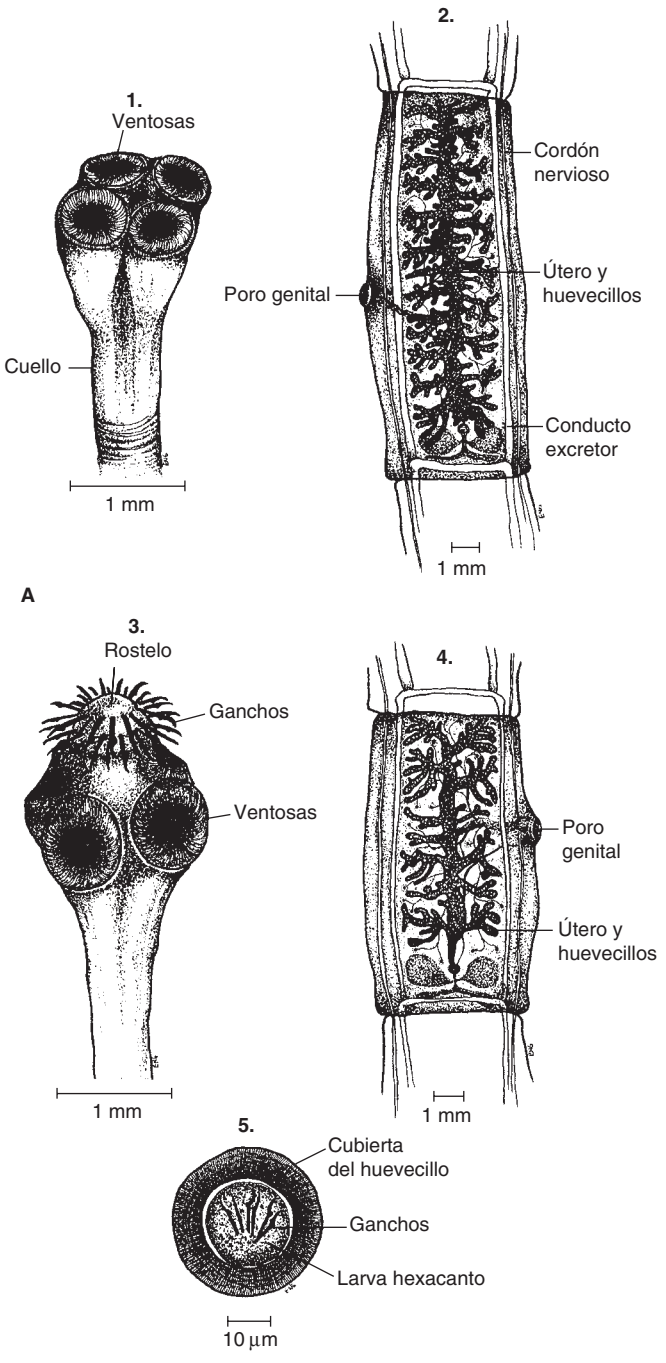


FIGURA 55-1. Estructuras de las tenias. A. *Taenia saginata.* **B.** *Taenia solium.* (1, 3) escólex; (2, 4) proglótides grávidos; (5) huevecillos (indistinguibles entre ambas especies).

Enfermedad por tenia de la res

EPIDEMIOLOGÍA

En EUA, la disposición sanitaria de las heces humanas y la inspección federal de la carne han interrumpido casi por completo la transmisión de *T. saginata*. A la fecha, menos de 1% de la carne de res examinada se encuentra infectada. No obstante, la cisticercosis bovina es aún un problema significativo en la región suroccidental de EUA, donde el ganado se infecta en corrales de engorda o mientras pastan en tierra irrigada con aguas de desecho o trabajada por individuos infectados sin acceso a instalaciones sanitarias. El transporte de la carne infectada puede ocasionar infección en seres humanos en otras regiones de EUA. En países donde las instalaciones sanitarias son más escasas y donde se acostumbra el consumo de carne mal cocida o cruda, *T. saginata* es aún muy prevalente. Ejemplos incluyen Kenia, Etiopía, países del Medio Oriente, la antigua Yugoslavia y partes de la antigua Unión Soviética y Sudamérica.
Es poco común la enfermedad adquirida de manera local en EUA

Enfermedad por tenia de la res: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La mayor parte de las personas infectadas con tenia de la res cursan asintomáticas y adquieren conciencia de la infestación sólo después de la eliminación espontánea de proglótides, los cuales pueden observarse en la superficie de las heces o aparecer en la ropa de cama de un hospedador alarmado. El paso puede ocurrir de manera muy irregular o puede precipitarse por el consumo excesivo de alcohol. Algunos pacientes reportan molestia epigástrica, náusea, irritabilidad (en particular después de la eliminación de proglótides), diarrea y pérdida de peso. En ocasiones los proglótides pueden ocasionar la obstrucción de la luz apendicular, conducto biliar o conducto pancreático.
Los síntomas clínicos suelen ser leves

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece al encontrar huevecillos o proglótides en heces. Los huevecillos también pueden hallarse en el área perianal como consecuencia de la rotura de proglótides durante el paso a través del conducto anal. La técnica de cinta adhesiva de celofán descrita para los oxiuros puede utilizarse para recuperar gusanos de esta área. Con este procedimiento se detectan 85 a 95% de las infestaciones, a diferencia de 50 a 75% que se logra con el examen de las heces. Los huevecillos de *T. solium* y *T. saginata* son idénticos desde el punto de vista morfológico y, por tanto, es necesario examinar los proglótides para identificar de manera correcta la especie.
La técnica de cinta adhesiva y el examen en heces detectan huevecillos y proglótides

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los fármacos preferidos son prazicuantel o niclosamida, que actúan de manera directa sobre el gusano; ambos fármacos son muy eficaces en preparaciones orales de una sola dosis. El control se logra

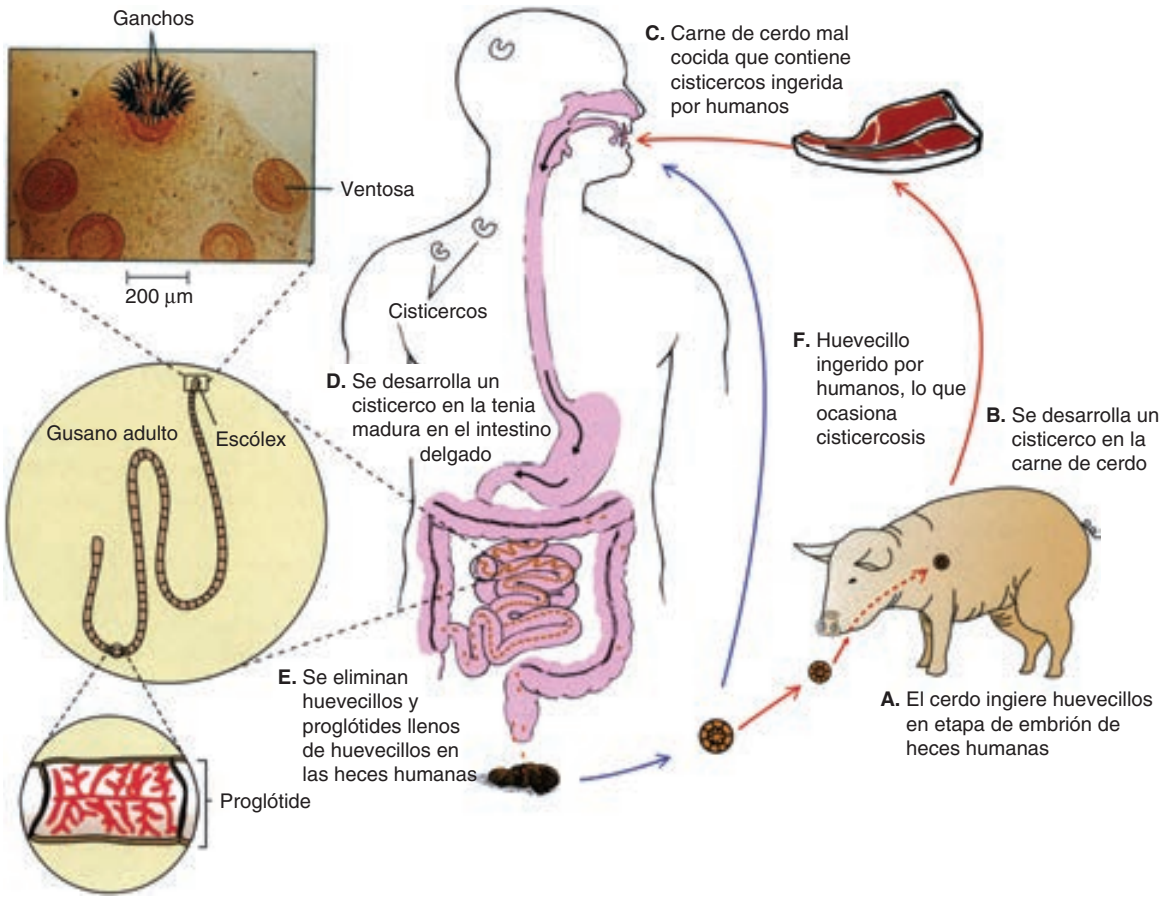

Ganchos
Ventosa
200 µm
Cisticercos
C. Carne de cerdo mal cocida que contiene cisticercos ingerida por humanos
F. Huevecillo ingerido por humanos, lo que ocasiona cisticercosis
B. Se desarrolla un cisticerco en la carne de cerdo
D. Se desarrolla un cisticerco en la tenia madura en el intestino delgado
Gusano adulto
Escólex
E. Se eliminan huevecillos y proglótides llenos de huevecillos en las heces humanas
Proglótide
A. El cerdo ingiere huevecillos en etapa de embrión de heces humanas

FIGURA 55-2. Ciclo vital de la tenia del cerdo. Se adquiere *Taenia solium* al consumir carne de cerdo mal cocida. Si hay eclosión de los huevecillos del parásito en los tejidos, forman un cisticerco. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective,* 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

mejor a través de la eliminación sanitaria de heces humanas. La inspección de la carne es de gran utilidad; los cisticercos pueden observarse con facilidad. En regiones donde es común la infección, la cocción cuidadosa es el método de control más práctico. Temperaturas internas de 56 °C o más por cinco minutos o más destruyen a todos los cisticercos. Salar o congelar la carne por una semana a –15 °C o menos también es eficaz.

Disposición de aguas residuales, inspección de la carne y cocción adecuada

TENIA DE LA CARNE DE CERDO

Taenia solium: parasitología

Al igual que la tenia de la carne de res, con la cual guarda gran similitud, *T. solium* habita en el yeyuno del humano, donde puede sobrevivir por décadas. Puede diferenciarse mediante la revisión cuidadosa del escólex y de los proglótides; *T. solium* cuenta con un rostelo equipado con una doble hilera de ganchos (figura 55-1B3). El estróbilo es en términos generales mucho más pequeño que el de *T. saginata*, y rara vez excede 5 mm de longitud o contiene más de 1 000 proglótides. Los segmentos grávidos miden 6 por 12 mm y, por tanto, parecen menos largos que los del parásito bovino (figura 55-1B4); por lo común el útero tiene sólo 8 a 12 ramificaciones laterales. Desde el punto de vista morfológico, cada huevecillo parece idéntico al de *T. saginata*, pero infestan sólo a cerdos y quizá constituyan una aproximación genética (que quizá se quiera pasar por alto) con los humanos. Cerdos y humanos se convierten en hospedadores intermedios cuando ingieren alimentos contaminados con huevecillos viables (**figura 55-2**). Algunos autores sugieren que las personas pueden autoinfectarse cuando proglótides grávidos son transportados de nuevo al estómago durante el acto del vómito, iniciando la liberación de los huevecillos contenidos. Parece más probable que la autoinfección sea consecuencia del transporte de los huevecillos de la región perianal a la boca por medio de dedos contaminados.

El estróbilo de *T. solium* es más corto que el de *T. saginata*

Los huevecillos infectan a cerdos y a humanos

Sin importar la vía, el huevecillo que alcanza el estómago de un hospedador intermedio apropiado presenta eclosión y libera un embrión hexacanto. El embrión penetra la pared intestinal y puede ser transportado a través del aparato linfohematógeno a cualquier tejido del cuerpo. Ahí se desarrolla en un cisticerco opalescente blanquecino de 1 cm, a lo largo de 3 o 4 meses (**figura 55-3**). El cisticerco puede permanecer viable hasta por cinco años, y en algún

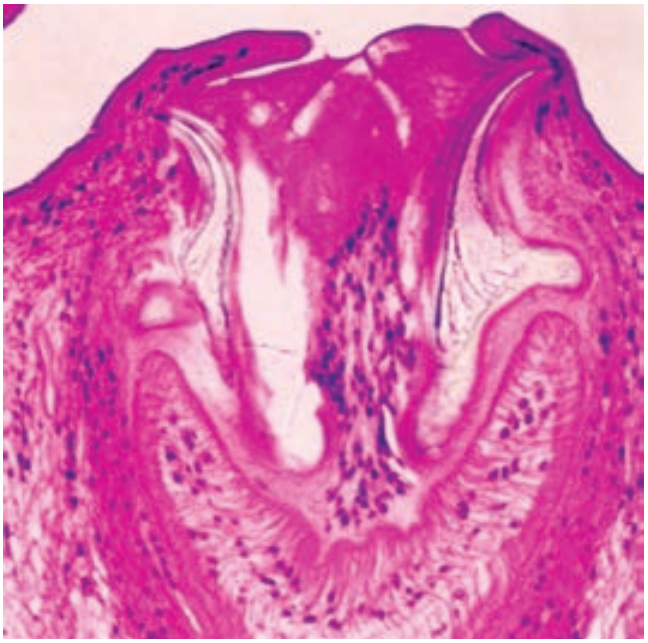


FIGURA 55-3. Cisticercosis muscular. El corte muestra un cisticerco con los ganchos del escólex de un gusano. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT Appleton & Lange; 1997.)

momento infecta a los seres humanos cuando ingieren carne mal cocida infectada. El escólex se expulsa, se fija a la mucosa y da origen a un nuevo gusano adulto, con lo que se completa el ciclo.

Los cisticercos hísticos se desarrollan en humanos y cerdos

Enfermedad por tenia de la carne de cerdo

EPIDEMIOLOGÍA

En EUA se encuentran cerdos infectados de manera muy ocasional y la mayor parte de las enfermedades en humanos se encuentran en inmigrantes provenientes de regiones endémicas. La enfermedad por tenia de la carne de cerdo se encuentra ampliamente distribuida en todo el mundo y es sobre todo común en el sur y sureste de Asia, en África, América Latina y Europa oriental.

T. solium se encuentra rara vez en EUA

Enfermedad por tenia de la carne de cerdo: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los signos y síntomas de infección con gusanos adultos son similares a los observados con *Taenia saginata*. Las manifestaciones clínicas son por completo diferentes cuando los humanos actúan como hospedadores intermedios. Se desarrollan cisticercos en tejidos

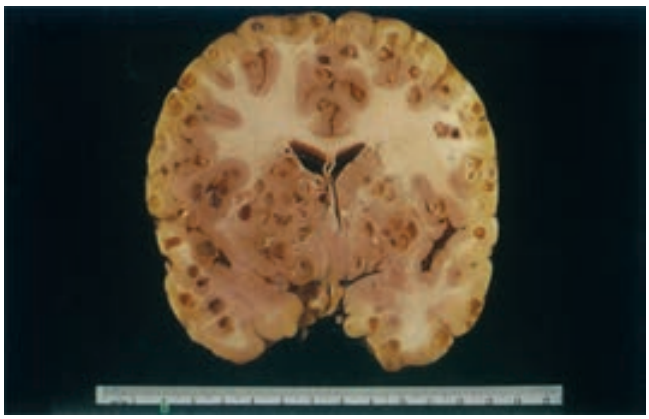


FIGURA 55-4. Cisticercosis del cerebro. El cerebro de una mujer de 16 años de edad muestra múltiples quistes por cisticerco sobre todo en el sitio de unión entre las materias gris y blanca. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT Appleton & Lange; 1997.)

subcutáneos, músculos, corazón, pulmón, hígado, cerebro (**figura 55-4**) y ojos. En tanto que el número de cisticercos sea pequeño y permanezcan viables, se observa una reacción hística moderada y el paciente se encuentra asintomático. Sin embargo, con la muerte de la larva se estimula una reacción inflamatoria notable con fiebre, mialgias y eosinofilia.

Las principales manifestaciones clínicas son causadas por reacción a los cisticercos

La presentación clínica más importante y espectacular de la cisticercosis es consecuencia de lesiones en el sistema nervioso central (SNC). Durante la etapa de invasión aguda, el paciente experimenta fiebre, cefalea y eosinofilia. En infecciones intensas puede presentarse un síndrome de meningoencefalitis con pleocitosis de líquido cefalorraquídeo (LCR) a expensas de eosinófilos. Los quistes establecidos pueden encontrarse en cerebro, ventrículos, espacio subaracnoideo, médula espinal y ojos. Los quistes cerebrales suelen ser pequeños, a menudo miden 2 cm o menos de diámetro y las lesiones agrupadas pueden tener un tamaño tres veces superior. Estas infecciones parenquimatosas pueden inducir anomalías neurológicas focales, cambios en la personalidad, afectación intelectual, convulsiones o diferentes combinaciones de estas manifestaciones; en muchas regiones endémicas, la cisticercosis es la principal causa de epilepsia. Las lesiones subaracnoideas y los cisticercos ubicados en el cuarto ventrículo pueden obstruir el flujo de LCR, ocasionando hipertensión intracraneal con sus manifestaciones asociadas como cefalea, vómito, trastornos visuales o anomalías psiquiátricas. Las lesiones múltiples y agrupadas tienen predilección por las cisternas basales, en particular en mujeres jóvenes, lo que explica su rápida diseminación alrededor de la base del cerebro y cerebelo, con consecuencias catastróficas. La afección de la médula espinal produce compresión medular o inflamación meníngea. Las lesiones oculares desencadenan dolor y trastornos visuales.

Meningoencefalitis con eosinofilia producida por la invasión al SNC

Se forman múltiples quistes pequeños

Signos neurológicos focales y epilepsia relacionados con los quistes

DIAGNÓSTICO

La infección por el gusano adulto se diagnostica de la misma forma que se describió para *T. saginata*. Se sospecha la cisticercosis cuando un individuo proviene de una región endémica y presenta manifestaciones neurológicas o nódulos subcutáneos. Las radiografías simples de tejidos blandos a menudo revelan cisticercos muertos, calcificados. Las lesiones viables pueden detectarse como tumoraciones de baja densidad en la tomografía computarizada (TC) o imágenes por resonancia magnética nuclear (IRM). Los cisticercos cerebrales por lo común tienen 5 a 10 mm de diámetro (figura 55-4). Las lesiones subaracnoideas a menudo son grandes, pueden estar lobuladas y con frecuencia son "isodensas", lo que dificulta su identificación radiográfica. El diagnóstico se confirma al demostrar la presencia de la larva en una muestra de biopsia de un nódulo subcutáneo, o bien, por la presencia de anticuerpos específicos en la sangre circulante. Los inmunoanálisis enzimáticos en suero y LCR y las pruebas de inmunotransferencia (Western blot) para detectar anticuerpos específicos contra cisticercos tienen sensibilidad de 80 a 95%. La presencia de anticuerpos IgG solos puede reflejar la existencia de enfermedad antigua o inactiva.

La presencia de gusanos adultos se diagnostica a partir de los proglótides

Es necesaria la biopsia para demostrar la presencia de cisticercos

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La infección del gusano adulto se trata de la misma forma en que se describió para *T. saginata*. La tasa de mortalidad en pacientes con neurocisticercosis sintomática se acerca a 50%, por lo que está indicado el tratamiento intensivo. Los pacientes con lesiones parenquimatosas por lo común responden al tratamiento prolongado con prazicuantel o albendazol. La administración simultánea de corticosteroides ayuda a reducir la respuesta inflamatoria cuando mueren los cisticercos. Las lesiones subaracnoideas intraventriculares y las lesiones oftálmicas parecen ser relativamente resistentes a la quimioterapia; la cirugía, derivación del líquido cefalorraquídeo y los corticosteroides pueden disminuir los síntomas.

En ocasiones es necesaria la intervención quirúrgica para la cisticercosis

TENIA DEL PESCADO

Diphyllobothrium latum: parasitología

La forma adulta de *D. latum* se une a la mucosa ileal con la ayuda de dos surcos de succión ubicados en un escólex fusiforme (**figura 55-5**). En cuanto a su tiempo de vida y longitud general, es similar a las otras especies de *Taenia* revisadas antes; sin embargo, los 3 000 o 4 000 proglótides son uniformemente más anchos que largos, lo que explica la designación de esta especie de cestodos así como de uno de sus nombres más comunes, tenia ancha. Los elementos grávidos contienen un útero central en forma de roseta, que es singular con respecto a las tenias en seres humanos. A diferencia de otras especies del género *Taenia*, los huevecillos se liberan a través de un poro uterino. Más de un millón de huevecillos con opérculo (con tamaño de 55 por 75 mm) se liberan al día en las heces (figura 55-5).

D. latum tiene proglótides anchos

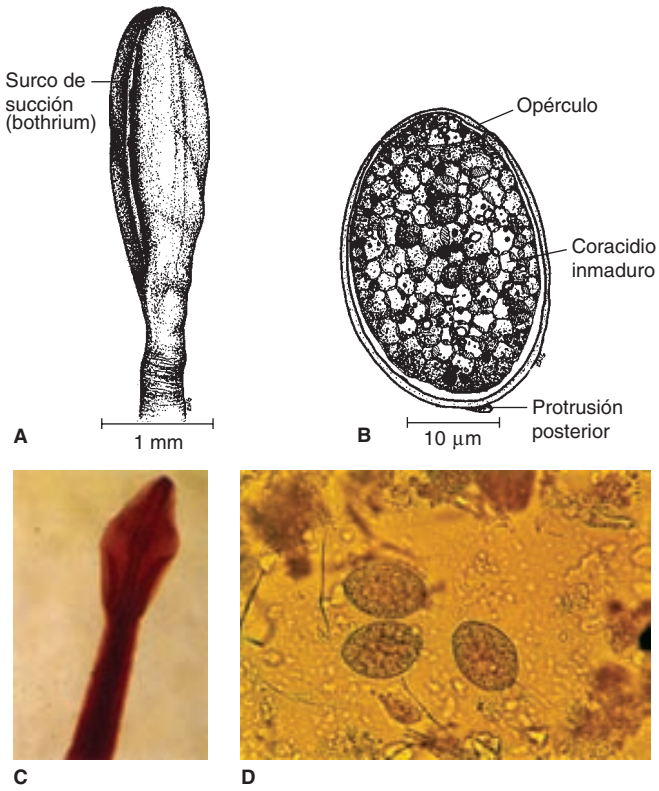


FIGURA 55-5. ***Diphyllobothrium latum*. A.** Estructura del escólex. **B.** Estructura del huevecillo. **C.** Escólex de un caso obtenido de un humano. **D.** Huevecillo en heces teñido con yodo. (C y D, reproducidas con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Al alcanzar el agua fresca los huevecillos eclosionan, liberando larvas ciliadas, que nadan libremente, o coracidios. Si son ingeridos en unos cuantos días por crustáceos pequeños de agua dulce del género *Cyclops* o *Diaptomus*, se desarrollan en una larva procercoide. Cuando los crustáceos son ingeridos por peces de agua dulce o peces marinos anádromos, las larvas migran hacia la musculatura del pez y desarrollan una larva plerocercoide infecciosa. Los humanos se infectan cuando consumen carne de pescado preparado de manera inadecuada que contiene dichas formas infecciosas.

Los huevecillos liberan coracidios móviles en el agua

Los crustáceos y peces son hospedadores intermedios; los humanos se infectan al ingerir carne de pescado con cocción inadecuada

Enfermedad por tenia del pescado

EPIDEMIOLOGÍA

La tenia del pescado se encuentra en cualquier sitio donde se consume carne de pescado de aguas frescas crudo, en escabeche o mal cocido de lagos y ríos contaminados con materia fecal y que son consumidos por humanos. Otros mamíferos que consumen pescado también pueden actuar como hospedadores reservorio. La infec-

ción en seres humanos se ha descrito en los países del Báltico y escandinavos, Rusia, Suiza, Italia, Japón, China, Pacífico Sur, Chile y Argentina. El gusano fue traído a América del Norte por inmigrantes escandinavos y hoy en día se encuentra en Alaska, Canadá y estados del centro de EUA, California y Florida. Se ha demostrado en fechas recientes que pueden desarrollarse larvas plerocercoides en salmón anádromo, y se han rastreado casos en personas después de la ingestión de pescado fresco obtenido de aguas en Alaska. El incremento de la popularidad de platos de pescado crudo, como el sushi y sashimi japoneses, puede aumentar la prevalencia de esta enfermedad en EUA. En aborígenes de Ontario, la infección se adquiere al consumir pescado fresco salado. Incluso si el pescado se cocina de manera apropiada, los individuos pueden infectarse al probar la carne durante el proceso de preparación.

Distribución mundial

Los gusanos se encuentran en Alaska, Canadá, estados del Medio Oeste de EUA, California y Florida

El consumo de carne cruda de pescado incrementa el riesgo

Enfermedad por tenia del pescado: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La mayor parte de los individuos infectados cursan asintomáticos; sin embargo, en ocasiones refieren dolor epigástrico, dolor abdominal cólico, vómito y pérdida de peso. Además, la presencia de varios gusanos adultos en el intestino puede precipitar obstrucción intestinal o biliar. Casi 40% de los portadores de tenia de pescado muestran concentraciones séricas bajas de vitamina B_{12}, lo que parece estar relacionado con la competencia entre el hospedador y el gusano por la vitamina ingerida. Los estudios han mostrado que los gusanos ubicados en posiciones altas en el yeyuno pueden captar hasta 80 a 100% de la vitamina B_{12} consumida por vía oral. Casi 0.1 a 2% de los pacientes desarrollan anemia macrocítica. Tienden a ser individuos de edad avanzada, con alteración en la producción de factor intrínseco y con gusanos ubicados en posición proximal en el yeyuno. En muchos casos también puede disminuir la absorción de folatos. La lisolecitina es un producto de la tenia de pescado que puede contribuir a la anemia. Ocurren manifestaciones neurológicas de deficiencia de vitamina B_{12}, en ocasiones en ausencia de anemia; éstas incluyen hormigueo, parestesias, pérdida de la sensibilidad a la vibración y rara vez, atrofia óptica con escotoma central.

Obstrucción intestinal ocasional

Deficiencia de vitamina B_{12} relacionada con el consumo de la vitamina por parte del gusano

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece al encontrar los huevecillos típicos en heces. *D. latum* produce un gran número de huevecillos y, por tanto, la identificación por lo común se logra sin la necesidad de técnicas de concentración.

Se demuestra la presencia de huevecillos en heces

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento se lleva a cabo como se describió para las infestaciones por *T. saginata*. Cuando hay manifestaciones de anemia o neurológicas, también está indicada la administración de vitamina B_{12} parenteral. Puede obtenerse la protección personal mediante la cocción cuidadosa de toda la carne de pescado de agua dulce y salmón. Las personas que prefieren consumir pescado crudo pueden elegir congelar su pescado favorito a –10 °C por 48 horas antes de servirlo; por último, el control de la difilobotriasis se logra al prohibir la eliminación de aguas de desecho en lagos y ríos.

La carne de pescado se torna no infecciosa cuando se almacena a temperaturas de –10 °C por 48 horas

HYMENOLEPIS

También conocida como "tenia enana" es la única tenia que puede transmitirse directamente de persona a persona. Las regiones endémicas incluyen partes de Asia, Europa, Centroamérica, Suramérica y África. En ocasiones se encuentra en personas internadas en instituciones en EUA. La transmisión es fecal-oral, ya sea en forma directa o a través de alimentos contaminados. La mayor parte de las personas cursan asintomáticas, pero cargas muy grandes de gusanos pueden acompañarse de diarrea, dolor abdominal cólico y anorexia. El tratamiento es similar al de otras tenias, pero puede ser necesario uno más prolongado para erradicar por completo los quistes.

Puede transmitirse directamente de persona a persona

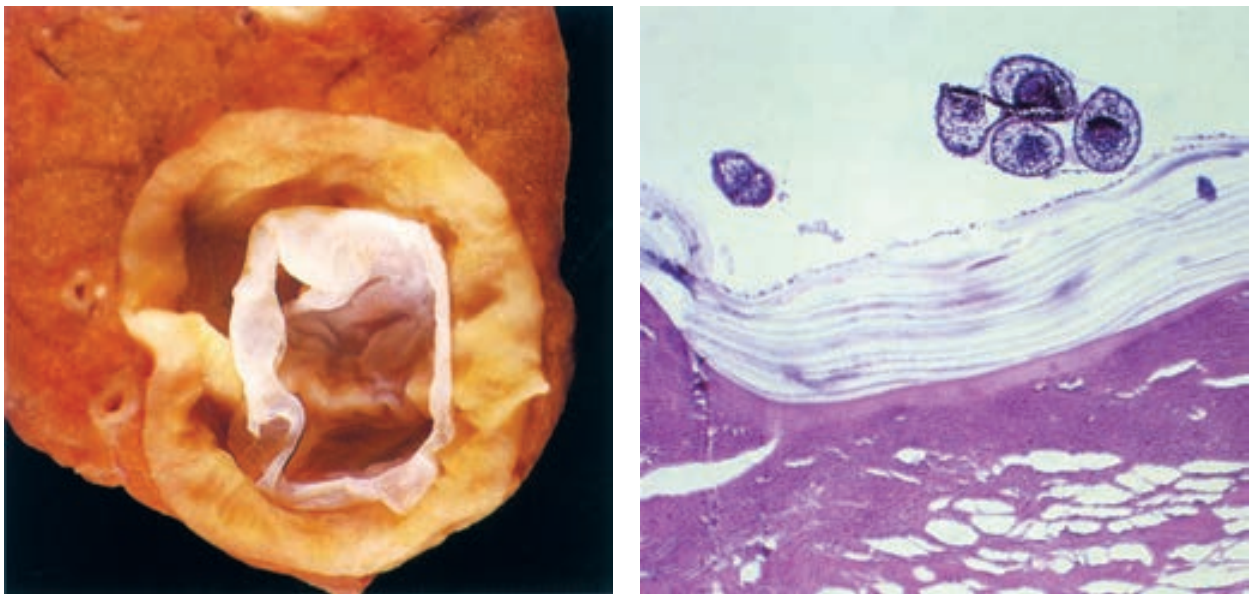
ECHINOCOCCUS

La equinococosis es una infección hística de humanos causada por larvas de *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis*. La primera es la causa más común de enfermedad en personas.

Echinococcus granulosus

Parasitología

La forma adulta de *E. granulosus* habita en el intestino delgado de perros, lobos y otros cánidos, donde sobrevive por casi 12 meses. El escólex, al igual que otros gusanos del género *Taenia,* posee cuatro discos de succión y una doble hilera de ganchos; sin embargo, la totalidad del estróbilo mide sólo 5 mm de longitud y contiene sólo tres proglótides; uno inmaduro, uno maduro y otro ingrávido. El último segmento se desprende ya sea antes o después del paso de las evacuaciones, liberando huevecillos con aspecto idéntico a los de *T. saginata* y *T. solium*. Varios mamíferos pueden actuar como intermediarios, lo que incluye ovejas, cabras, camellos, venados, caribúes, alces y, de mayor importancia, humanos. Cuando un hospedador ingiere huevecillos, eclosionan, los embriones penetran la mucosa intestinal y son transportados hacia el hígado a través de la sangre portal. Ahí, muchos son filtrados en los sinusoides hepáticos en tanto que el resto atraviesa el hígado y alcanza el pulmón, donde se aloja la mayor parte de los gusanos. Unos cuantos pasan a través de los capilares pulmonares y alcanzan la circulación sistémica y son transportados al encéfalo, corazón, hueso, riñones y otros tejidos. Muchas de las larvas son fagocitadas y destruidas. Los supervivientes forman una pared quística compuesta de una cutícula laminada externa y una membrana germinal interna. Los quistes llenos con líquido se expanden con lentitud hasta alcanzar un diámetro de 1 cm



A B

FIGURA 55-6. Equinococosis. A. Quistes de equinococo en tejido pulmonar con una membrana de recubrimiento blanquecina. **B.** Pared del quiste de equinococo con parénquima pulmonar por debajo y cinco escólex por arriba. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

a lo largo de 5 o 6 meses (**figura 55-6**). Los quistes hijos o secundarios se forman en el interior de una hidátide original. En el interior de cada una de estas formas quísticas hijas se forman nuevos protoescólix a partir de la cubierta germinativa. Algunos se rompen y caen a la porción inferior del quiste para formar la arena hidatídica. Cuando los tejidos del hospedador intermedio que contienen hidátides son ingeridos por un cánido, se liberan miles de escólex en el intestino para dar origen a gusanos adultos.

Formas adultas en el intestino delgado de cánidos
Los herbívoros y humanos actúan como hospedadores intermedios
Las larvas penetran por vía portal hacia la circulación sistémica
En los tejidos se desarrollan quistes y quistes secundarios
El ciclo se completa con la ingestión de quistes por un cánido

Equinococosis

EPIDEMIOLOGÍA

Hay dos formas epidemiológicas principales de equinococosis inducida por *E. granulosus*: la pastoral y la selvática. La forma pastoral más común tiene su incidencia más elevada en Australia, Nueva Zelanda, en el sur y este de África, Medio Oriente, Europa central y Sudamérica, donde los herbívoros domésticos como reses, ovejas y camellos se encuentran en contacto estrecho con perros. En EUA cada año se reportan casi 200 casos en humanos, la mayor parte de los cuales fueron adquiridos en otros sitios. Sin embargo, ocurren casos locales, en particular en granjeros en California, indios de la región sudoccidental de EUA y algunos pastores de Utah. Las prácticas de cría de animales que permiten que los perros se alimenten de vísceras crudas de ovinos sacrificados permiten que continúe el ciclo de transmisión. Los pastores se infectan mientras manipulan o acarician a sus perros. Los huevecillos retenidos en el pelaje de estos animales se fijan a las manos y más tarde son ingeridos. La equinococosis selvática se encuentra principalmente en Alaska y la región occidental de Canadá, donde los lobos actúan como hospedadores definitivos en tanto que los alces y caribúes actúan como hospedadores intermedios. En dos condados en California, se ha descrito un segundo ciclo que incluye a los ciervos y coyotes. Cuando los cazadores matan a los ciervos salvajes, ofrecen los restos a sus perros acompañantes y se establece un ciclo pastoral.

Las infecciones pastorales se mantienen al permitir que los perros se alimenten de las vísceras de ovejas
Infección mano-boca de humanos por el contacto con perros
El ciclo selvático ocurre en Alaska y en la región occidental de Canadá

Equinococosis: aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los quistes de *E. granulosus* aumentan de tamaño en forma gradual y producen daño hístico por medios mecánicos. La presentación clínica depende de su número, sitio y tasa de crecimiento; por lo común ocurre un periodo latente de 5 a 20 años entre la adquisición de la infección y el diagnóstico. En ocasiones se han reportado intervalos de hasta 75 años.

La enfermedad es causada por efectos mecánicos del quiste después de varios años

En las infecciones selváticas, dos terceras partes de los quistes se encuentran en los pulmones y el resto en el hígado. La mayor parte de los pacientes cursan asintomáticos cuando las lesiones se descubren

en una radiografía torácica o en una exploración física realizada por otro motivo. En ocasiones el paciente puede acudir con hemoptisis, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen o tumoración hepática dolorosa. Es poco común la morbilidad significativa y la muerte es en extremo rara. En la forma pastoral de la enfermedad, 60% de los quistes se encuentran en el hígado y 25% en pulmones. Casi 20% de todos los pacientes muestran afección de múltiples sitios. Los quistes hidatídicos crecen con mayor rapidez en la forma pastoral que las lesiones por la variante selvática (0.25 a 1 cm/año) y pueden alcanzar tamaños enormes. Casi 20% finalmente se rompen produciendo fiebre, prurito, urticaria y en ocasiones choque anafiláctico y muerte. La liberación de miles de escólex puede ocasionar la diseminación de la infección. La rotura de una lesión pulmonar también induce tos, dolor torácico y hemoptisis. Los quistes hepáticos pueden romperse a través del diafragma o hacia los conductos biliares o la cavidad peritoneal; sin embargo, la mayor parte se presentan como tumoraciones hepáticas palpables, dolorosas. La extrusión de quistes calcificados en las vías biliares puede simular una colecistitis aguda, y la obstrucción completa provoca ictericia. Los quistes óseos producen fracturas patológicas, en tanto que las lesiones en el SNC a menudo se manifiestan como ceguera o epilepsia. Las lesiones cardiacas se asocian con trastornos de la conducción, perforación ventricular y metástasis embólica. Se ha sugerido que complejos de antígeno-anticuerpo circulantes pueden depositarse en el riñón, iniciando una glomerulonefritis membranosa.

Los quistes pulmonares predominan en la enfermedad selvática y los quistes hepáticos en la forma pastoral

Los quistes pueden alcanzar grandes tamaños

La rotura produce manifestaciones de hipersensibilidad y diseminación

DIAGNÓSTICO

En individuos infectados con *E. granulosus*, la radiografía torácica revela lesiones pulmonares como tumoraciones redondeadas, ligeramente irregulares, de densidad uniforme, sin calcificaciones; por el contrario, más de 50% de todas las lesiones hepáticas muestran un borde liso, calcificado. La TC, ecografía e IRM pueden revelar quistes simples llenos de líquido o quistes hijos con hidátides. La colangiografía retrógrada endoscópica es de gran utilidad para establecer la ubicación del quiste y la posible comunicación con el árbol biliar. Debido a la posibilidad de reacciones anafilactoides y la diseminación de la infección, se considera como contraindicada la aspiración diagnóstica. No obstante, algunos investigadores han realizado drenaje percutáneo guiado por ecografía, seguido de la introducción de etanol con el fin de destruir los protoescólex y la capa germinativa y han demostrado que es un procedimiento seguro con utilidad diagnóstica y terapéutica (véase el texto siguiente). En pacientes con quistes pulmonares rotos pueden encontrarse escólex en el esputo.

Aspecto radiológico y tomográfico característico

En la mayor parte de los casos la confirmación del diagnóstico requiere de pruebas serológicas; por desgracia, los procedimientos actuales no son por completo satisfactorios. La hemaglutinación indirecta y la aglutinación con látex son positivas en 90% de los pacientes con lesiones hepáticas y en 60% de aquellos con quistes hidatídicos pulmonares. Cuando se utiliza líquido de quistes hidatídicos o antígenos solubles de escólex, la presencia de una línea de precipitina en las pruebas de inmunoelectroforesis parece ser más específica. Una adaptación de esta prueba es la técnica de inmunoelectrodifusión enzimática; parece ser una prueba diagnóstica rápida y sensible. Otras pruebas serológicas se encuentran en proceso de valoración. Los análisis de reacción en cadena de polimerasa han mostrado ser capaces de detectar picogramos de genoma de *Echinococcus* en material de biopsia por aspiración con aguja fina obtenida de pacientes en quienes se sospecha equinococosis.

Las pruebas serológicas son importantes, pero es necesario mejorar la sensibilidad

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Durante años, el único tratamiento definitivo disponible era la extirpación quirúrgica. Los pacientes con quistes hidatídicos pulmonares de tipo selvático y con lesiones hepáticas calcificadas pequeñas se sometían a cirugía sólo cuando presentaban síntomas o los quistes se incrementaron de tamaño de manera espectacular con el paso del tiempo. Para otras lesiones se utilizó en lugar de la cirugía la aspiración percutánea con aplicación de un escolicida y repetición de la aspiración. A la fecha, se recomienda la administración de altas dosis de albendazol antes y después de la cirugía o de la aspiración, por varias semanas (o años en el caso de infección por *E. multilocularis*). Los perros infectados deben ser desparasitados; la carne y restos de animales sacrificados debe ser quemada o enterrada. Debe realizarse lavado cuidadoso de las manos después del contacto con perros potencialmente infectados.

El tratamiento puede incluir aspiración cuidadosa con la administración simultánea de albendazol

Echinococcus multilocularis

E. multilocularis se encuentra principalmente en las regiones subárticas y árticas en América del Norte, Europa y Asia. Los gusanos adultos se encuentran en el intestino de zorros y, en menor grado, de coyotes. Sus formas larvarias encuentran refugio en los tejidos de ratones y ratas de campo, los roedores que son presa de los cánidos. Los perros domésticos pueden adquirir formas adultas de tenias al matar e ingerir estos roedores silvestres infectados con larvas. Los humanos se infectan con formas larvarias a través de la ingestión de huevecillos eliminados en las heces de sus perros domésticos, o bien, mediante la ingestión de vegetación contaminada con huevecillos. A diferencia de las formas larvarias de *E. granulosus*, aquellas con *E. multilocularis* forman yemas en dirección externa, produciendo quistes multitabicados, proliferativos, que aumentan de tamaño con lentitud pero de manera progresiva e invaden y destruyen órganos afectados y tejidos adyacentes.

Las larvas producen gemación externa, dando origen a quistes multitabicados

La evolución clínica en humanos se caracteriza por dolor epigástrico, ictericia obstructiva y con menos frecuencia, metástasis a tejido pulmonar y encefálico, por lo que simula el comportamiento de un hepatoma.

ESTUDIO DE CASO

CONVULSIONES EN LA CANCHA DE TENIS

Un tenista profesional mexicano de 26 años de edad desarrolló súbitamente una convulsión epiléptica del lado izquierdo, de cinco minutos de duración, mientras participaba en un torneo internacional. No tenía antecedente de tales manifestaciones y su estado era satisfactorio antes de este episodio.

La exploración física fue normal, pero la IRM reveló una lesión de 3 cm redondeada, calcificada, ubicada en el lóbulo parietal derecho.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de los siguientes gusanos es con mayor probabilidad el causante del estado del paciente?

A. *Taenia saginata*

B. *Taenia solium*

C. *Echinococcus granulosus*

D. *Diphyllobothrium latum*

■ ¿Con cuál de los siguientes parásitos se asocia la deficiencia de vitamina B_{12} con aparición de anemia macrocítica?

A. *Echinococcus multilocularis*

B. *Diphyllobothrium latum*

C. *Taenia saginata*

D. *Taenia solium*

■ ¿Cuál es hospedador intermedio más común para la transmisión de equinococosis?

A. Cerdo

B. Vaca

C. Pez

D. Perro

RESPUESTAS

1(B), **2**(B), **3**(D)

CAPÍTULO 56

Trematodos

De las múltiples relaciones que han existido entre los helmintos y los seres humanos a lo largo de milenios de mutua existencia, ninguna ha sido más destructiva para la salud y productividad del humano que la que ha tenido con las duelas. Por lo común las formas adultas viven por décadas en tejidos humanos en el sistema vascular, donde resisten el ataque inmunitario y producen daño progresivo a órganos vitales. Desde el punto de vista morfológico, los trematodos muestran simetría bilateral, varían en longitud desde unos cuantos milímetros a varios centímetros y poseen dos discos de succión profundos por los cuales obtuvieron su nombre ("cuerpo con orificios"). Uno rodea la cavidad bucal en tanto que el otro se encuentra ubicado en la superficie ventral del gusano. Estos órganos se utilizan para la fijación y locomoción; el movimiento se lleva a cabo en una forma característica, similar al desplazamiento de una oruga.

El tubo digestivo inicia con una ventosa bucal y continúa como una faringe muscular y un esófago que se bifurca para dar origen a estructuras ciegas bilaterales que terminen cerca de la extremidad posterior del gusano. Los alimentos no digeridos son vomitados a través de la cavidad bucal. El sistema excretor consiste en células flama, ciliadas, huecas, que excretan productos de desecho en conductos de interconexión que terminan en un poro excretor posterior.

Las duelas que persisten se desplazan a través de los tejidos y vasos sanguíneos con un movimiento similar al de una oruga

El sistema reproductor varía y sirve como un mecanismo de división de los trematodos en dos categorías principales: hermafroditas y esquistosomas. Las formas hermafroditas adultas contienen gónadas masculinas y femeninas y producen huevecillos con opérculo (definido como un párpado o colgajo protector). Los esquistosomas tienen sexos separados y las hembras fecundadas depositan sólo descendencia sin opérculo. Los dos grupos tienen ciclos de vida similares. En el **cuadro 56-1** se resumen las principales características diferenciales. Los huevecillos son eliminados del hospedador humano y, si alcanzan el agua fresca, eclosionan para liberar una larva ciliada denominada **miracidio**, la cual penetra en un caracol que actúa como hospedador y que es específico para la especie de trematodo. En este hospedador intermedio, se transforman por medio de reproducción asexual en miles de larvas con cola o cercarias, que son liberadas del caracol a lo largo de semanas y que nadan enérgicamente en busca de su siguiente hospedador. En el caso de cercarias de esquistosoma, el hospedador es el humano. Cuando se ponen en contacto con la superficie cutánea, se fijan, desechan sus colas, causan invasión y completan su ciclo vital. Las cercarias de duelas hermafroditas se enquistan en una planta acuática o en un animal, donde sufren una segunda transformación, para convertirse en metacercarias infecciosas. Su ciclo vital se completa cuando el segundo hospedador intermedio es ingerido por un ser humano.

Cuentan con dos tipos de sistemas reproductores

Los caracoles liberan cercarias móviles en el agua

De los muchos trematodos que infectan a las personas, sólo cinco se revisan aquí: todas las duelas sanguíneas, que pertenecen al género *Schistosoma* (*S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum*), la duela pulmonar (*Paragonimus* spp.) y la hepática (*Clonorchis sinensis*), que son hermafroditas. En el **cuadro 56-2** se listan las características básicas de otras duelas hermafroditas, hísticas e intestinales.

La cercarias de esquistosoma infectan a la gente a través de la piel

Paragonimus y *Clonorchis* tienen un segundo hospedador intermedio

PARAGONIMUS

Paragonimus spp.: parasitología

Varios parásitos del género *Paragonimus* pueden infectar a humanos. *P. westermani* se encuentra ampliamente distribuida en el este de Asia y es la especie involucrada más a menudo. Las formas adultas de color pardo-rojizo, cortas (10 por 5 mm) y regordetas suelen encontrarse en el parénquima pulmonar del hospedador definitivo. Aquí se depositan huevecillos de color dorado-pardo, que se distinguen de estructuras similares por su tamaño (50 por 90 μm) y una prominencia periopercular. Cuando la cápsula erosiona hacia el bronquiolo, los huevecillos se expulsan por acción de la tos y son expectorados o deglutidos y eliminados a través de las heces. Si alcanzan el agua fresca, forman embriones a lo largo de varias semanas antes de que surja un miracidio ciliado a través del opérculo abierto. Después de la invasión de un caracol hospedador apropiado, deben pasar 3 a 5 meses antes de que se liberen cercarias. Estas formas larvarias invaden branquias, musculatura y vísceras de ciertos cangrejos de río o de agua dulce; en 6 a 8 semanas las formas larvarias se transforman en metacercarias. Cuando una persona consume carne cruda o mal cocida de un hospedador intermedio, las metacercarias se enquistan en el duodeno y perforan la pared intestinal hacia la cavidad peritoneal. La mayor parte continúa su migración a través del diafragma y alcanza la madurez en el tejido pulmonar 5 a 6 semanas más tarde. Sin embargo, algunos organismos son retenidos en la pared intestinal y mesenterio y transitan sin

CUADRO 56-1 Características generales de los trematodos

	TIPO DE TREMATODO	
CARACTERÍSTICA	**EN LA SANGRE**	**HÍSTICO/INTESTINAL**
Género	*Schistosoma*	*Paragonimus*, *Clonorchis*, *Opisthorchis*, *Fasciola*
Morfología		
Forma adulta	Ventosas bucal y ventral	Ventosas bucal y ventral
	Tubo digestivo ciego	Tubo digestivo ciego
	Aspecto de gusano delgado	Plana, en forma de hoja
Huevecillo	Sin opérculo	Con opérculo
Biología		
Sexos	Separados	Hermafroditas
Hospedadores intermedios	Uno	Dos
Esperanza de vida	Larga	Larga

rumbo hacia otros focos como hígado, páncreas, riñón, músculo estriado o tejido subcutáneo. Los gusanos jóvenes que migran a través del cuello y del orificio yugular pueden enquistarse en el encéfalo, el sitio ectópico más común. Además de los seres humanos, otros carnívoros, lo que incluye a la rata, gato, perro y cerdo, pueden actuar como hospedador definitivo. Las formas adultas tópicas inmaduras en músculo estriado del cerdo pueden infectar a humanos después de la ingestión de carne de cerdo mal cocida.

Las formas adultas se encapsulan en los pulmones

La cápsula erosiona hacia el bronquiolo y los huevecillos son expectorados; el ciclo continúa si los huevecillos alcanzan una fuente de agua con caracoles susceptibles

Los cangrejos de río y de agua dulce son los segundos hospedadores intermedios

Otros carnívoros también son hospedadores definitivos

CUADRO 56-2 Trematodos intestinales e hísticos

	PARAGONIMUS	***CLONORCHIS***	***OPISTHORCHIS***	***FASCIOLA***	***FASCIOLOPSIS***	***HETEROPHYES/ METAGONIMUS***
Distribución						
Geográfica	Asia, África, Centroamérica	Japón, China, Taiwán, Vietnam	Asia, Europa oriental	Todo el mundo	Este y sureste de Asia	Asia, ex URSS, Mediterráneo
Población infectada (en millones)	3	20	4	—	10	—
Gusanos adultos						
Hospedadores reservorio	Animales domésticos y salvajes	Gatos, perros	Animales domésticos y salvajes	Ovejas y otros herbívoros	Cerdos	Mamíferos que consumen pescado
Ubicación en el cuerpo	Pulmones, SNC	Vías biliares	Vías biliares	Vías biliares	Intestino delgado	Intestino delgado
Longitud (milímetros)	7-12	10-25	10	20-30	20-75	1-2
Esperanza de vida (años)	4-6	20-30	20-30	10-15	0.5	1
Huevecillos						
Características	Con opérculo	Con opérculo	Con opérculo	Con opérculo	Con opérculo	Con opérculo
Tamaño (µm)	80-100	26-30	26-30	130-150	130-150	26-30
Ubicación[a]	Esputo, heces	Bilis, heces	Bilis, heces	Bilis, heces	Heces	Heces
Larvas						
Primer intermediario	Caracol	Caracol	Caracol	Caracol	Caracol	Caracol
Segundo intermediario	Cangrejo de río y de agua dulce	Pescado de agua dulce	Pescado de agua dulce	Berro y otras plantas acuáticas	Castaña de agua y otras plantas acuáticas	Pescado de agua dulce

[a] Especímenes diagnósticos.

Paragonimiasis (infección por duela pulmonar)

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de los 5 millones de personas infectadas se concentran en el Lejano Oriente (Corea, Japón, China, Taiwán, Filipinas e Indonesia), pero en fechas recientes se ha descrito la paragonimiasis en India, África (*P. africanus*) y Latinoamérica (*P. mexicanus*). *P. kellicotti* es un parásito del visón que se encuentra ampliamente distribuido en la región oriental de Canadá y EUA, pero rara vez produce infección en humanos. Casi 1% de las personas que en fechas recientes han emigrado de Indochina a EUA tienen infección por *P. westermani*. La infección del caracol hospedador, que suele encontrarse en riachuelos ubicados lejos de sitios donde habitan personas, probablemente se mantenga por hospedadores animales. La enfermedad en humanos ocurre cuando la falta de alimentos o las costumbres locales exponen a los individuos a cangrejos infectados. Cuando estos crustáceos son preparados como alimento, los líquidos que contienen metacercarias pueden permanecer en la superficie de trabajo y contaminar otros alimentos que más tarde son preparados en el mismo lugar. Los líquidos frescos del cangrejo son empleados para el tratamiento de la infertilidad en Camerún y del sarampión en Corea y también transmiten la enfermedad. En el Lejano Oriente los cangrejos con frecuencia se consumen después de salarlos ligeramente, prepararlos en vinagreta o sumergirlos brevemente en vino, prácticas que rara vez son letales para las metacercarias. Los niños que viven en regiones endémicas pueden infectarse mientras manipulan o ingieren cangrejos durante el transcurso del juego.

Los caracoles infectados a menudo se encuentran en ríos de las montañas

Los seres humanos se infectan por la ingestión de crustáceos infectados

Paragonimiasis (infección por duela pulmonar): aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

Los gusanos adultos en el pulmón desencadenan una reacción inflamatoria eosinofílica y por último, la formación de una cápsula fibrosa de 1 a 2 cm que rodea a uno o más parásitos. El individuo infectado puede tener hasta 25 de tales lesiones. Con el inicio de la oviposición, la cápsula se hincha y erosiona hacia el bronquiolo, dando origen a la expectoración de huevecillos de color pardo, de sangre y de un exudado inflamatorio. Es común la infección bacteriana secundaria de los quistes evacuados, dando origen a un cuadro clínico de bronquitis crónica o bronquiectasias. Cuando los quistes se rompen hacia la cavidad pleural, pueden sobrevenir dolor torácico y derrame pleural.

Se forman múltiples quistes pulmonares

En etapas tempranas de la infección, las radiografías torácicas muestran infiltrados segmentarios pequeños; éstos son sustituidos gradualmente por nódulos redondeados que pueden formar cavidades. Por último, ocurre la formación de anillos quísticos, fibrosis y calcificación, dando origen a un cuadro muy similar al de la tuberculosis pulmonar. La confusión se favorece por la coexistencia frecuente de las dos enfermedades.

La infección secundaria de los quistes rotos produce bronquitis

Los abscesos pulmonares crónicos pueden dar manifestaciones similares a las de tuberculosis

Las formas adultas de las duelas en el intestino y mesenterio producen dolor, diarrea sanguinolenta y en ocasiones tumoraciones abdominales o cutáneas palpables; estas últimas son características de una segunda duela china, *P. skrjiabini*. Casi 1% de los casos de paragonimiasis en el Lejano Oriente, con mayor frecuencia en niños, se alojan en el encéfalo y producen diversas manifestaciones neurológicas, lo que incluye epilepsia, parálisis, hemianopsia homónima, atrofia óptica y papiledema.

DIAGNÓSTICO

Por lo común los huevecillos están ausentes del esputo durante los primeros tres meses de una infección evidente; sin embargo, los estudios repetidos finalmente demuestran su presencia en más de 75% de los pacientes infectados. Cuando hay derrame pleural, éste debe estudiarse en busca de huevecillos. Con frecuencia el examen de heces es útil, en particular en niños que degluten el esputo en lugar de expectorarlo. Casi 50% de los pacientes con lesiones encefálicas muestran calcificación en las radiografías de cráneo. En tales casos, el líquido cefalorraquídeo muestra aumento en las concentraciones de proteínas y leucocitosis a expensas de eosinófilos; sin embargo, el diagnóstico en tales casos a menudo depende de la detección de anticuerpos circulantes. Su presencia por lo común se correlaciona con la enfermedad aguda y desaparece con el tratamiento exitoso. Técnicas de detección de antígenos desarrolladas en fechas recientes han demostrado ser muy sensibles y específicas y pronto podrían sustituir a los procedimientos de detección de anticuerpos.

Es difícil encontrar huevecillos en el esputo, derrame pleural y heces

Se dispone de procedimientos para serodiagnóstico y detección de antígenos

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La infección por duela pulmonar responde bien al prazicuantel o al biotinol. El control requiere la preparación adecuada de mariscos antes de su ingestión.

CLONORCHIS

Clonorchis sinensis: parasitología

Las duelas de los géneros *Fasciola*, *Opisthorchis* y *Clonorchis* infectan los conductos biliares de las personas y en ocasiones producen manifestaciones de obstrucción biliar. *C. sinensis*, la duela hepática china, es la más importante y se revisa en esta sección (cuadro 56-2). La forma adulta, pequeña y delgada (5 por 15 mm) sobrevive hasta 50 años en las vías biliares del hospedador al alimentarse de las ricas secreciones de la mucosa. Los diferencian de otros parásitos hepáticos un polo anterior en forma de cono, una gran ventosa oral y un par de testículos globulares profundos, colocados uno detrás del otro en el tercio posterior del gusano. Cada día se eliminan casi 2 000

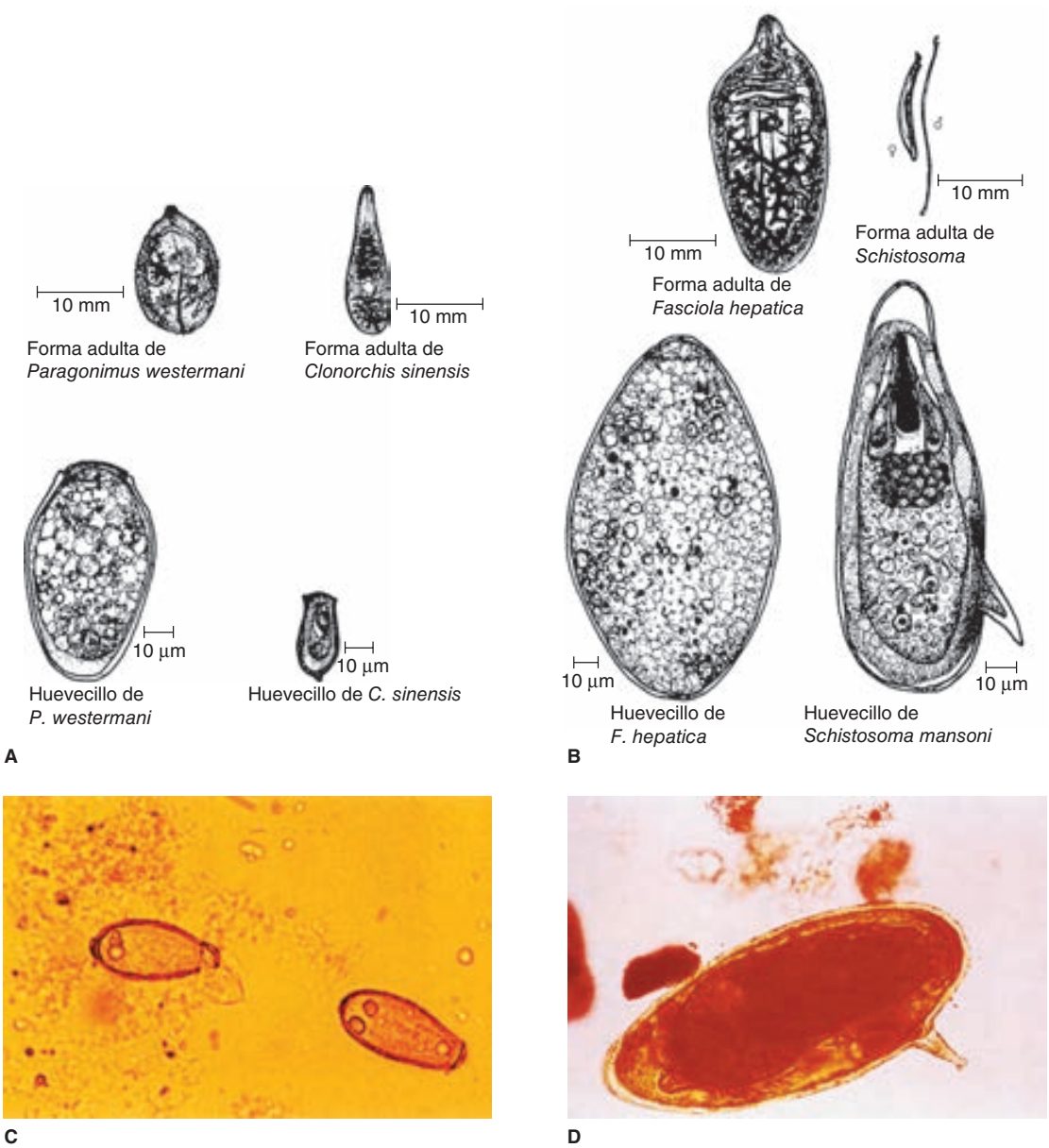
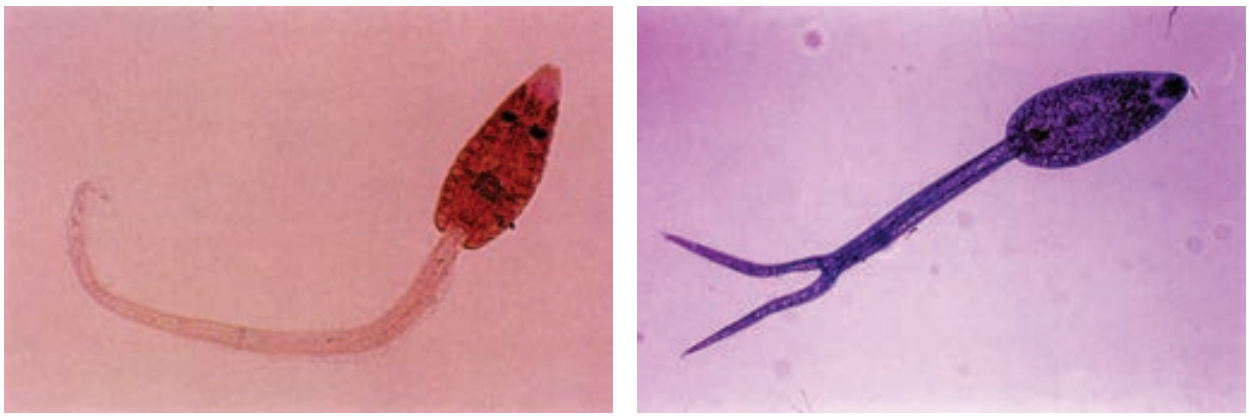


FIGURA 56-1. Huevecillos de trematodos. A. Estructura de las formas adultas y de huevecillos de *Paragonimus* y *Clonorchis*. **B.** Estructura de las formas adultas y huevecillos de *Fasciola* y *Schistosoma*. **C.** Dos huevecillos de *Clonorchis sinensis* en heces. El huevecillo de la izquierda tiene un opérculo abierto que dará origen a un miracidio transparente. **D.** Huevecillo en heces maduro de *Schistosoma mansoni*. (C y D, Reproducidas con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

huevecillos cuboides pequeños (15 por 30 µm) y encuentran su camino hacia los conductos biliares y hacia la materia fecal. Los huevecillos en forma de urna tienen un "hombro" identificable en el borde del opérculo y una protrusión en el polo posterior ancho (**figura 56-1**). Al alcanzar una fuente de agua dulce, son ingeridos por su hospedador intermedio (un caracol) y se transforman en cercarias (**figura 56-2A**) que son liberadas para penetrar los tejidos de los peces de agua dulce, donde se enquistan para formar metacercarias. Si dicho hospedador es consumido por un mamífero que ingiere pescado, las larvas se liberan en el duodeno, ascienden a través del conducto biliar común, migran a los conductos biliares de segundo orden y maduran hasta la forma adulta en 30 días.

Las formas adultas sobreviven por décadas en las vías biliares
Los huevecillos que se eliminan en los conductos biliares aparecen en heces
Los caracoles son el primer hospedador; los peces el segundo
Las metacercarias de pescado ingeridas migran a las vías biliares

Además de los humanos, las ratas, gatos, perros y cerdos pueden actuar como hospedadores definitivos.



A B

FIGURA 56-2. Larva de trematodo en etapa de cercaria. A. *Clonorchis sinensis.* **B.** *Schistosoma mansoni.* (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

Clonorquiasis (infección por duela hepática)

EPIDEMIOLOGÍA

La clonorquiasis es endémica en el Lejano Oriente, en particular en Corea, Japón, Taiwán, valle del Río Rojo de Vietnam, sur de China en la provincia Kwantung y Hong Kong. En años previos, la transmisión de los parásitos se perpetuaba por la práctica de fertilizar estanques de peces para fines comerciales con heces humanas. Las mejorías recientes en la disposición de desechos humanos han disminuido la adquisición de la enfermedad en la mayor parte de los países; sin embargo, la vida extremadamente larga de estos gusanos se refleja en una disminución mucho más lenta en la tasa general de infección. En algunas villas en el sur de China, la totalidad de la población adulta se encuentra infectada. Un estudio reciente de muestras de heces de inmigrantes provenientes de Hong Kong hacia Canadá mostró tasas de infección de más de 15% en general y de 23% en los adultos entre 30 y 50 años de edad. La clonorquiasis se adquiere al consumir carne de pescado cruda, congelada, seca, salada, ahumada o en escabeche. El comercio de tales productos fuera de la región endémica puede provocar la adquisición de gusanos en sitios lejanos a la fuente de origen.

Es endémica en el Lejano Oriente

La transmisión a humanos está relacionada con la eliminación de aguas de desecho

Las personas se infectan por la ingestión de peces mal cocidos

Clonorquiasis (infección por duela hepática): aspectos clínicos

MANIFESTACIONES

La migración de las larvas del duodeno al conducto biliar puede producir fiebre, escalofríos, ictericia leve, eosinofilia y hepatomegalia. El gusano adulto induce hiperplasia epitelial, formación de adenoma, inflamación y fibrosis alrededor de los conductos biliares de pequeño calibre. En infecciones leves, rara vez se produce enfermedad clínica; sin embargo, numerosas reinfecciones pueden producir cargas de 500 a 1 000 gusanos, dando origen a la formación de cálculos biliares y en ocasiones de carcinoma de los conductos biliares en pacientes con infecciones graves y prolongadas. La formación de cálculos a menudo se acompaña de la portación biliar asintomática de *Salmonella typhi*. Los gusanos muertos pueden obstruir el conducto biliar e inducir colangitis bacteriana secundaria, que puede acompañarse de bacteriemia, choque endotóxico e hipoglucemia. En ocasiones se encuentran gusanos adultos en los conductos pancreáticos, donde pueden producir obstrucción del conducto y pancreatitis aguda.

Las infecciones leves por lo común cursan asintomáticas

Manifestaciones hepáticas y biliares graves por las cargas intensas de gusanos

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de clonorquiasis requiere de la recuperación e identificación del huevecillo característico de heces o de aspirados duodenales. En infecciones leves, pueden ser necesarios estudios repetidos. La mayor parte de los pacientes cursan asintomáticos, y por tanto todo individuo con manifestaciones clínicas de la enfermedad en quien se encuentran huevecillos de *Clonorchis* debe ser valorado en busca de otras causas de enfermedad. En la clonorquiasis sintomática aguda, por lo común hay leucocitosis, eosinofilia, aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina y resultados anormales en la tomografía computarizada y en la ecografía hepática. La colangiografía puede revelar dilatación de los conductos intrahepáticos, defectos de llenado pequeños compatibles con la presencia de gusanos adultos y, en ocasiones, colangiocarcinoma.

En heces y en aspirados duodenales se encuentran huevecillos característicos

La eosinofilia es común en la enfermedad aguda

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Se ha demostrado la eficacia terapéutica de fármacos como praziquantel y albendazol. La prevención requiere de la cocción apropiada del pescado de agua dulce y el desecho sanitario de heces humanas.

ESQUISTOSOMA

Schistosoma spp.: parasitología

Los esquistosomas son un grupo de duelas estrechamente relacionadas que habitan en el sistema vascular portal de varios animales. De las cinco especies que se sabe infectan a las personas, *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum* son de importancia primordial. Infectan a 200 a 300 millones de individuos en África, Medio Oriente, sureste asiático, el Caribe y Latinoamérica y cada año matan a casi un millón de personas. Las dos especies restantes se encuentran en áreas limitadas de África occidental (*S. intercalatum*) y sureste asiático (*S. mekongi*) y no se revisan con detalle en este capítulo.

Habitan en el sistema vascular portal

Los gusanos adultos pueden distinguirse de los trematodos hermafroditas por la ubicación anterior de la ventosa ventral, por su cuerpo cilíndrico y por sus aparatos reproductores (sexos separados). Se diferencian uno de otro con gran dificultad. El macho mide 1 a 2 cm y cuenta con un surco ventral profundo, un canal ginecóforo en el cual se aloja la hembra, más grande, más delgada, en un abrazo copulatorio de por vida. El ciclo vital del esquistosoma (**figura 56-3**) inicia después de aparearse en la vena porta cuando la pareja con la que se aparea utiliza sus ventosas para ascender a los vasos mesentéricos contra el flujo sanguíneo. Guiado por un estímulo desconocido, *S. japonicum* entra en la vena mesentérica superior y finalmente alcanza las redecillas venosas del intestino delgado y del colon ascendente; *S. mansoni* y *S. haematobium* se dirigen al sistema mesentérico inferior. El destino del primero es el colon descendente y recto; sin embargo, *S. haematobium* pasa a través del plexo hemorroidal hasta el sistema venoso sistémico, para finalmente alcanzar el plexo venoso vesical y otros órganos pélvicos.

Diferente morfología y sexos separados

S. mansoni alcanza el colon y recto y *S. haematobium* llega a las venas de la vejiga y de órganos pélvicos

Al alcanzar las vénulas de la submucosa, los gusanos inician la oviposición. Cada par deposita 300 (*S. mansoni*, *S. haematobium*) a 3 000 (*S. japonicum*) huevecillos por día por el resto de sus 4 a 35 años de vida. Las enzimas secretadas por el miracidio se difunden a través de la cubierta del huevecillo y digieren los tejidos circundantes. El huevecillo se encuentra de inmediato adyacente a la superficie mucosa, y rompe hacia la luz del intestino (*S. mansoni*, *S. japonicum*) o hacia la vejiga (*S. haematobium*) y se elimina al exterior en las excretas. Ahí, con técnicas apropiadas puede observarse y diferenciarse con facilidad. Los huevecillos de *S. mansoni* son ovoides y poseen una espina lateral aguda que mide 60 por 140 µm (figura 56-1). Los huevecillos de *S. haematobium* difieren principalmente en la ubicación terminal de su espina. Los huevecillos de *S. japonicum* son más circulares y miden 70 por 90 µm. Con la observación cuidadosa puede observarse una diminuta espina lateral.

Los huevecillos se depositan en la submucosa, perforan hacia la luz de la víscera y son eliminados hacia el exterior

Cuando los huevecillos se depositan en agua fresca, los miracidios eclosionan con rapidez. Al encontrar un caracol apropiado como hospedador para su especie, lo invaden y se transforman en 1 o 2 meses hacia miles de cercarias con cola dividida (figura 56-2B). Cuando se liberan del caracol, estas larvas infecciosas nadan con gran fuerza por unos cuantos días. Las cercarias se ponen en contacto con la piel humana durante este tiempo, eliminan sus colas y penetran la piel. Durante su estancia de 1 a 3 días en la piel, la membrana externa de la cercaria se transforma en una estructura trilaminar a heptalaminar, una adaptación que parece ser decisiva para la supervivencia del parásito en el cuerpo del humano. La esquistosómula resultante penetra en las vénulas pequeñas y encuentra su camino hacia las cavidades derechas del corazón y hacia los pulmones. Después de un retraso de varios días, los parásitos alcanzan la circulación sistémica y se distribuyen hacia el intestino. Aquellos que sobrevivieron al paso a través de los capilares pulmonares e intestinales regresan a la vena porta, donde maduran para convertirse en adultos sexualmente activos después de 1 a 3 meses.

En el agua, los huevecillos eclosionan para dar origen a miracidios que invaden a los caracoles

Las cercarias de los caracoles atraviesan la piel humana y el sistema vascular

Esquistosomiasis (infección por duela hemática)

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución amplia y la morbilidad extensa de la esquistosomiasis la convierten en la infección helmíntica más importante en el mundo hoy en día. A la fecha están infectadas más de 200 millones de personas en 74 países. La presencia continua del parásito depende de la eliminación de heces humanas infectadas en agua fresca, la disponibilidad de caracoles hospedadores apropiados y la exposición del ser humano a agua infectada con cercarias. La construcción de instalaciones sanitarias modernas y para la purificación de agua romperá este ciclo de transmisión, pero requiere de recursos económicos excesivos para la mayor parte de naciones en donde es endémica la enfermedad. Llama la atención que varios proyectos de irrigación masiva iniciados en las últimas dos décadas que tienen el propósito de acelerar el desarrollo económico han favorecido la dispersión de humanos y caracoles infectados a regiones que previamente no estaban afectadas. *S. mansoni* es la duela hemática más diseminada y es la única presente en el hemisferio occidental. En un inicio se pensó que había sido introducida por esclavos africanos y hoy *S. mansoni* se encuentra en Venezuela, Brasil, Surinam, Puerto Rico, República Dominicana, Santa Lucía y otras islas del Caribe.

Un aspecto de la mayor importancia en las infestaciones por helmintos es detener la transmisión mediante la eliminación sanitaria de desecho con técnicas modernas

Se ha esparcido a varias zonas debido a nuevos proyectos de irrigación

Como se carece de un caracol hospedador, la transmisión de *S. mansoni* no ocurre en la parte continental de EUA; sin embargo, casi 500 000 personas que habitan en EUA han adquirido esquistosomiasis en otras regiones del mundo. Las poblaciones originarias de Puerto Rico, Yemen y sureste asiático son las afectadas más a menudo. En el Hemisferio Oriental, la prevalencia de infección por *S. mansoni* es más elevada en la Delta del Nilo y en la sección tropical de África. Se han encontrado focos aislados en Yemen, Arabia Saudita, Israel y en la región oriental y sur de África.

Su distribución geográfica varía con la especie y depende de la presencia de un caracol hospedador

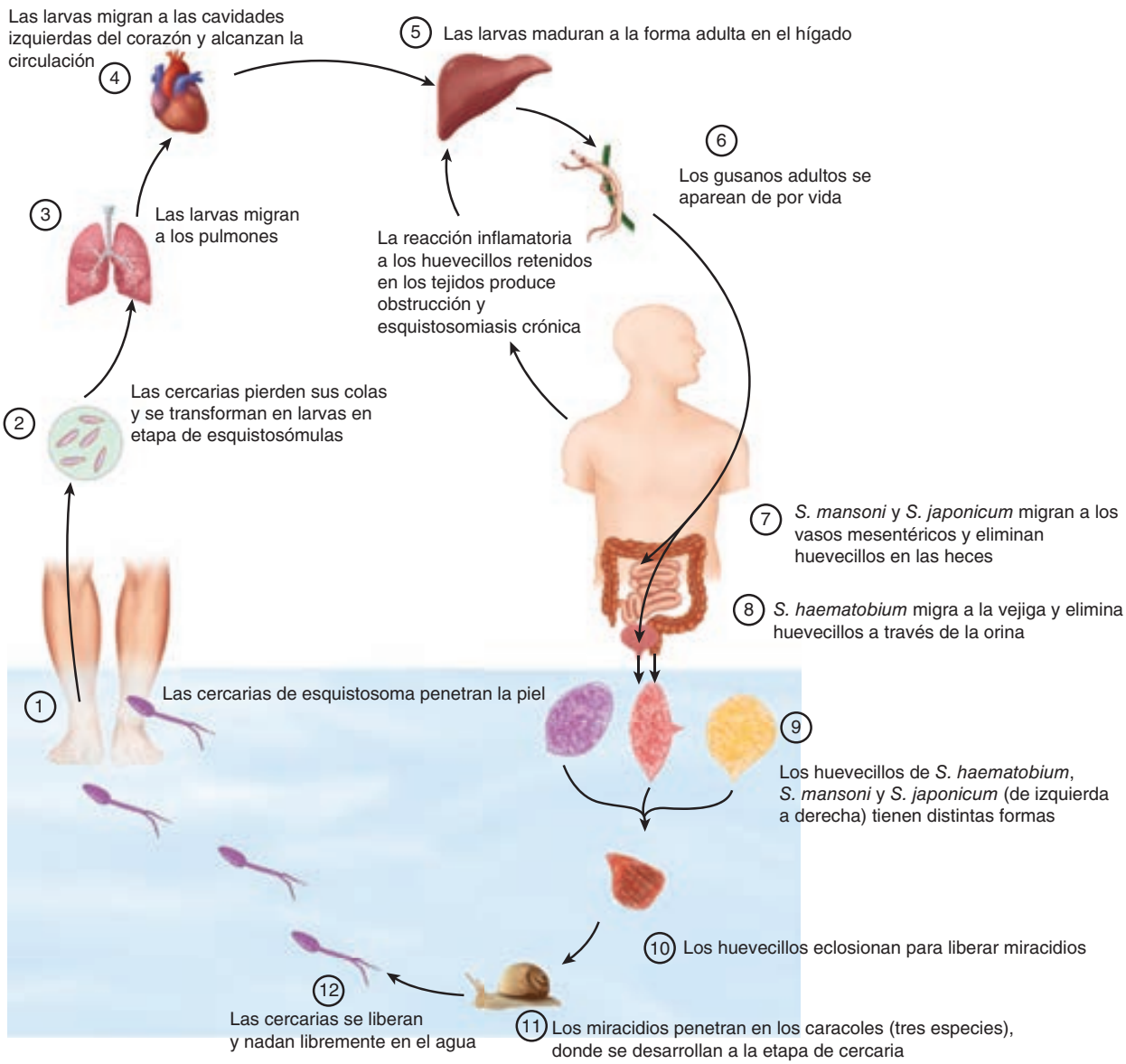

Las larvas migran a las cavidades izquierdas del corazón y alcanzan la circulación
4
5 Las larvas maduran a la forma adulta en el hígado
6
Los gusanos adultos se aparean de por vida
3
Las larvas migran a los pulmones
La reacción inflamatoria a los huevecillos retenidos en los tejidos produce obstrucción y esquistosomiasis crónica
2
Las cercarias pierden sus colas y se transforman en larvas en etapa de esquistosómulas
7 S. mansoni y S. japonicum migran a los vasos mesentéricos y eliminan huevecillos en las heces
8 S. haematobium migra a la vejiga y elimina huevecillos a través de la orina
1
Las cercarias de esquistosoma penetran la piel
9
Los huevecillos de S. haematobium, S. mansoni y S. japonicum (de izquierda a derecha) tienen distintas formas
10 Los huevecillos eclosionan para liberar miracidios
12
Las cercarias se liberan y nadan libremente en el agua
11 Los miracidios penetran en los caracoles (tres especies), donde se desarrollan a la etapa de cercaria

FIGURA 56-3. Ciclo vital de los esquistosomas.

Schistosoma haematobium está confinado en gran medida a África y Medio Oriente, donde su distribución se superpone con la de *S. mansoni*. *Schistosoma japonicum* afecta las poblaciones agrícolas de los países del Lejano Oriente, lo que incluye Japón, China, Filipinas y las islas Célebes. *S. mekongi* se encuentra en los valles de los ríos Mekong y Mun en Vietnam, Tailandia, Camboya y Laos.

En regiones endémicas de esquistosomiasis, existen amplias variaciones en las tasas de infección específicas para la edad y en la carga de gusanos. En términos generales, ambas alcanzan su máximo en la segunda década de la vida y más tarde disminuyen conforme avanza la edad. Este resultado se explica en parte por los cambios en la intensidad de exposición al agua y en parte por el lento desarrollo de inmunidad mediada por IgE. La mayor parte de los individuos infectados portan menos de 10 pares de gusanos en su sistema vascular y, en consecuencia, no muestran manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los individuos que desarrollan una carga mucho más intensa, como consecuencia de infecciones repetidas, pueden experimentar morbilidad y mortalidad graves. Los pacientes con infestación concomitante por *S. mansoni* y por virus de la inmunodeficiencia humana excretan mucho menos huevecillos en las heces.

Susceptibilidad relacionada con la edad, alcanzando el máximo en la segunda década de la vida

PATOGÉNESIS

Existen tres etapas clínico-patológicas principales en la esquistosomiasis. La primera etapa inicia con la penetración y migración de la esquistosómula, seguida de la segunda etapa o etapa intermedia, que inicia con la oviposición y se asocia con un complejo de manifestaciones clínicas. La tercera etapa o etapa crónica se caracteriza por formación de granuloma y cicatrización alrededor del huevecillo retenido.

INMUNIDAD

La principal manifestación clínico-patológica de la esquistosomiasis es consecuencia de la respuesta inmunitaria celular del hospedador ante la presencia de huevecillos retenidos. Con el tiempo, la intensidad de esta reacción se modifica; los granulomas formados en etapas avanzadas de la infección son más pequeños y menos nocivos que los formados al inicio. Los mecanismos responsables de esta modulación no se comprenden por completo. La evidencia disponible sugiere que participan el bloqueo de los anticuerpos y la actividad de los linfocitos T supresores. La correlación en humanos entre los antígenos leucocíticos humanos (ALH) tipos A1 y B5 y el desarrollo de hepatosplenomegalia sugiere la extensión de la influencia de la inmunorregulación, al menos en parte, por los antecedentes genéticos del hospedador. ::: Respuesta inmunitaria celular, pág. 30

Las principales manifestaciones se originan de la respuesta inmunitaria celular contra los huevecillos

Como se hace evidente por su supervivencia prolongada, los gusanos adultos son notablemente bien tolerados por el hospedador. En parte, esta tolerancia puede atribuirse a la formación de anticuerpos bloqueadores IgG4 en etapas iniciales de la infección. La tolerancia también puede reflejar la capacidad de los parásitos en desarrollo para ocultarse al adsorber moléculas del hospedador, lo que incluye inmunoglobulinas, glucolípidos de grupo sanguíneo y antígenos del complejo de histocompatibilidad. No obstante, como ya se mencionó, la prevalencia e intensidad de la infección en humanos inician su reducción durante la adolescencia, pese a la exposición continua con cercarias infecciosas. Se ha sugerido que la esquistosómula que penetra la piel después de la infección primaria está cubierta con anticuerpos específicos, se une a los eosinófilos y se destruye antes de que pueda alcanzar el sistema portal. Aunque la protección no es completa, una tasa de destrucción de 60 a 80% es muy eficaz para controlar la intensidad de la parasitosis. Este trastorno, en el cual los gusanos adultos de una infección primaria pueden sobrevivir en un hospedador resistente a las reinfecciones, se ha denominado **inmunidad concomitante**. Al final disminuye la producción de los anticuerpos bloqueadores y se incrementa la concentración de IgE protectora activa contra los gusanos adultos, lo que ocasiona disminución en la población total de gusanos en el hospedador.

Bloqueo de anticuerpos y adsorción de moléculas del hospedador para permitir el ocultamiento antigénico

La inmunidad concomitante evita nuevas infecciones

Esquistosomiasis (infección por duela hemática): aspectos clínicos

ETAPA INICIAL

En las 24 h siguientes a la penetración de la piel, una gran proporción de esquistosómulas mueren. En las infecciones por *S. mansoni* y *S. haematobium*, la hipersensibilidad inmediata y tardía contra antígenos del parásito da origen a un exantema cutáneo papular muy pruriginoso, que se incrementa en cuanto a su intensidad con las exposiciones repetidas a cercarias. Conforme la esquistosómula viable inicia su migración hacia el hígado, desaparece el exantema y el paciente experimenta fiebre, cefalea y dolor abdominal por una a dos semanas.

Nota: En EUA, las cercarias de esquistosomas aviares pueden penetrar la piel humana y morir, dando origen a un exantema transitorio muy pruriginoso conocido como "prurito del nadador". No ocurre enfermedad adicional.

Las reacciones de hipersensibilidad locales y sistémicas producen lesiones cutáneas

ETAPA INTERMEDIA

Uno o dos meses después de la exposición primaria, los pacientes con infecciones graves por *S. mansoni* o *S. japonicum* pueden experimentar una enfermedad febril aguda que es muy similar a la enfermedad del suero. El inicio de la oviposición ocasiona un estado de exceso relativo de antígenos, formación de complejos inmunitarios solubles y depósitos de éstos en los tejidos del hospedador. Además, se ha demostrado la presencia de altas concentraciones de tales complejos en sangre periférica, lo que se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad. Además de la fiebre y escalofríos, el paciente experimenta tos, urticaria, artralgias, linfadenopatía, esplenomegalia, dolor abdominal y diarrea. La sigmoidoscopia revela inflamación de la mucosa colónica y hemorragias petequiales; en ocasiones, los pacientes con infección por *S. japonicum* desarrollan manifestaciones clínicas de encefalitis. Por lo común hay leucocitosis, eosinofilia periférica marcada y aumento de las concentraciones de IgM, IgG e IgE. Este complejo sintomático a menudo se denomina **síndrome de Katayama**. Es más común y más grave en individuos que visitan regiones endémicas, en quienes puede persistir por tres meses o más y en ocasiones produce la muerte.

Periodo febril prolongado con complejos inmunitarios circulantes

Pueden ocurrir inflamación intestinal y encefalitis agudas

ETAPA CRÓNICA

Casi la mitad de los huevecillos depositados alcanzan la luz intestinal o vesical y son expulsados del cuerpo. Los huevecillos retenidos inducen inflamación y cicatrización, dando inicio a la fase final y más mórbida de la esquistosomiasis. Los antígenos solubles excretados por los huevecillos estimulan la formación de granulomas eosinofílicos mediados por los linfocitos T. En etapas tempranas de la infección, la respuesta inflamatoria es enérgica, dando origen a lesiones 100 veces más grandes que las desencadenadas por el huevecillo mismo. La obstrucción del flujo sanguíneo es común. Con el tiempo, la respuesta inflamatoria del hospedador se modera, ocasionando una reducción significativa en el tamaño del granuloma. Los fibroblastos estimulados por los factores liberados por los huevecillos retenidos y por los granulomas permanecen en el tejido cicatrizal, provocando una obstrucción vascular permanente y temprana inducida por los granulomas. Como sería de esperarse, la gravedad del daño hístico tiene relación directa con el número total de huevecillos retenidos.

Reacciones inflamatorias y fibróticas contra los huevecillos retenidos causan enfermedad crónica

En la infección por *S. haematobium*, la mucosa vesical se engruesa, forma papilas y úlceras. Sobrevienen hematuria y disuria; las hemorragias repetidas producen anemia. En infecciones graves, hay afección de las capas musculares de la vejiga con pérdida de la capacidad vesical y de su capacidad contráctil; pueden aparecer reflujo vesicoureteral, obstrucción de uréteres e hidronefrosis. La obstrucción progresiva ocasiona insuficiencia renal y uremia. En

ocasiones se observa calcificación de la pared vesical y casi 10% de los pacientes presentan cálculos en las vías urinarias. Son comunes las infecciones bacterianas secundarias. En Egipto se han reportado episodios de bacteriuria crónica por *Salmonella* con bacteriemia recurrente; el carcinoma vesical se observa con frecuencia como complicación tardía de la enfermedad.

S. haematobium produce lesiones vesicales con hemorragia y obstrucción

El estado de portador crónico de *Salmonella* en orina puede causar bacteriemia

En las infecciones por *S. mansoni* y *S. japonicum*, la mucosa intestinal se encuentra congestiva, engrosada y ulcerada. En Egipto hay casos de poliposis, pero no se han reportado en ninguna otra parte. Los pacientes experimentan dolor abdominal, diarrea y evacuaciones con sangre. Los huevecillos depositados en las venas del colon son transportados a través del flujo portal hacia el hígado, donde se alojan en los capilares presinusoidales. La reacción inflamatoria resultante da origen al desarrollo de fibrosis periportal y hepatomegalia. La frecuencia y gravedad con que se afecta el hígado están determinadas genéticamente y tienen relación con el tipo HLA del paciente. En la mayor parte de los casos se conserva la función hepática. Las personas infectadas que más tarde adquieren hepatitis por los virus B o C desarrollan hepatitis crónica activa más a menudo que aquellos sin esquistosomiasis. La obstrucción presinusoidal del flujo sanguíneo puede dar origen a manifestaciones graves de obstrucción portal. Los huevecillos transportados al hígado por los vasos portosistémicos colaterales pueden alojarse en las arteriolas pulmonares de pequeño calibre, donde producen cicatrización intersticial, hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha. Los complejos inmunitarios que alcanzan la circulación sistémica pueden inducir glomerulonefritis. En ocasiones pueden depositarse huevecillos en el sistema nervioso central, donde pueden causar epilepsia o paraplejía.

La gravedad de la afección hepática tiene relación con el tipo HLA

La sobreinfección con hepatitis B o C puede progresar a hepatitis crónica activa

Se han notado algunas diferencias entre las manifestaciones clínicas producidas por *S. mansoni* y *S. japonicum*. Las manifestaciones de la enfermedad por esta última por lo común ocurren en etapas tempranas de la evolución de la infección y tienden a ser más graves. Cuando hay afección del sistema nervioso central es más probable que ocurra en el tejido cerebral que en la médula espinal; por otra parte, la nefropatía por complejos inmunitarios y la bacteriemia recurrente por *Salmonella* es más probable que se observe en infecciones hepatosplénicas por *S. mansoni*. Este último fenómeno parece estar relacionado con la capacidad de *Salmonella* para parasitar el intestino y el integumento de la duela adulta, dando origen a un foco bacteriano persistente en el sistema portal del individuo infectado. Este foco no puede erradicarse sin el tratamiento de la infección por esquistosomas.

La eliminación de focos de *Salmonella* requiere de la erradicación del parásito

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de esquistosomiasis requiere la recuperación de los huevecillos característicos en orina, heces o muestras de biopsia. En infecciones por *S. haematobium*, los huevecillos son más numerosos en muestras de orina obtenidas a la mitad del día. Cuando el examen del sedimento da resultados negativos, algunos huevecillos pueden recuperarse al filtrar la orina a través de un filtro de membrana. La cistoscopia con biopsia de la mucosa vesical puede ser necesaria para el diagnóstico de infecciones leves. Los huevecillos de *S. mansoni* y *S. japonicum* se eliminan en las heces. Las técnicas de concentración como aquellas que utilizan formol-éter o sedimentación por gravedad son necesarias cuando son escasos los huevecillos. Los resultados de la biopsia rectal pueden ser positivos cuando los exámenes repetidos de heces son negativos.

Se encuentran huevecillos de *S. haematobium* en orina

Huevecillos de *S. mansoni* y *S. japonicum* en heces; biopsia rectal

Los huevecillos muertos pueden persistir en los tejidos por periodos prolongados después de la muerte de los gusanos adultos; por tanto, la infección activa se confirma sólo cuando el huevecillo es viable. Esta confirmación puede obtenerse al observar los huevecillos microscópicamente en busca de movimientos de células flama o cuando eclosionan en el agua. La cuantificación de la producción de huevecillos es útil para estimar la gravedad de la infección y para vigilar la respuesta al tratamiento.

Es útil determinar la viabilidad de los huevecillos y su eliminación

Las pruebas serológicas convencionales detectan anticuerpos circulantes con sensibilidad que excede 90%, pero no pueden diferenciar las infecciones activa e inactiva. En fechas recientes se introdujo un inmunoanálisis enzimático (EIA) por medio de una tira reactiva que es capaz de detectar antígenos circulantes específicos para el género de la forma adulta del gusano tanto en sangre como en orina; es una prueba rápida, simple y sensible. Son de particular utilidad en el diagnóstico de síndrome de Katayama en aquellos que regresan de regiones endémicas. Además, como las concentraciones de antígenos disminuyen con rapidez después del tratamiento exitoso, esta prueba puede ser útil para diferenciar la enfermedad activa de la inactiva.

Detección de antígenos con EIA en sangre y orina

TRATAMIENTO

No se cuenta con tratamiento específico para la dermatitis por esquistosoma o el síndrome de Katayama. Los antihistamínicos y corticosteroides pueden ser útiles para aminorar las manifestaciones más intensas. En etapas avanzadas de la esquistosomiasis, el tratamiento se dirige a interrumpir el depósito de huevecillos al destruir o esterilizar a los gusanos adultos. La gravedad de las manifestaciones clínicas y patológicas se relaciona con la intensidad de la infección, y el tratamiento a largo plazo para residentes de regiones endémicas a menudo se reserva para pacientes con infecciones activas, moderadas o graves.

Pueden utilizarse varios fármacos antihelmínticos. El que muestra más actividad contra las tres especies de esquistosoma es el prazicuantel, el fármaco preferido; por desgracia, varios reportes recientes han sugerido incremento de la resistencia a la administración de este fármaco en dosis única en áreas donde solía utilizarse para programas de tratamiento masivo. Las infecciones por *S. mansoni* adquiridas en tales áreas deben tratarse con oxamnaquina. El uso de este fármaco está contraindicado en el embarazo.

Se utilizan múltiples fármacos antihelmínticos

PREVENCIÓN

Se han demostrado la dificultad y costos de controlar esta enfermedad letal. Los programas dirigidos a interrumpir la transmisión del

parásito mediante el suministro de agua pura y el desecho sanitario de las heces humanas a menudo rebasan la capacidad económica de las naciones más afectadas. De la misma forma, las medidas para evitar el acceso de los caracoles a las tierras irrigadas es costoso. En estudios limitados se ha demostrado la eficacia de los compuestos químicos dirigidos contra los moluscos, pero han tenido menos éxito cuando se utilizan en áreas grandes por periodos prolongados. El tratamiento masivo de la población humana infectada se ha visto limitado en fechas recientes por la toxicidad de los fármacos eficaces. Para este propósito han demostrado ser eficaces agentes nuevos, como el prazicuantel. No obstante, la interrupción del tratamiento masivo sin la aplicación de otras medidas de control puede ocasionar un rebote rápido de la enfermedad activa.

La eliminación sanitaria de heces a menudo se ve limitada por aspectos económicos

Los agentes con actividad contra los moluscos son eficaces pero es difícil la aplicación a gran escala

En 2009, un reporte de estudios controlados extensos en una región del sureste de China que era hiperendémica para *S. japonicum* produjo resultados notables que son muy ilustrativos. Éstos incluyen el retiro del ganado de pastizales infestados con caracoles, proporcionar equipo mecánico a los granjeros, mejorar la sanitización del agua potable, construcción de fosas sépticas y letrinas, instalar contenedores de materia fecal en embarcaciones e implementar programas de educación sanitaria intensiva. Las tasas de infección disminuyen de manera espectacular en villas en las que se han realizado intervenciones, en comparación con las regiones en las que éstas no se han iniciado. Así, la aplicación de múltiples métodos como los mencionados ofrece la mejor esperanza para el control a largo plazo.

Es necesario aplicar varias medidas de manera simultánea

A la fecha existe un notable interés en el desarrollo de una vacuna apropiada para el uso en humanos. Se produjo una vacuna con cercarias de *S. bovis* radiadas, que inicialmente fue desarrollada para el ganado y que parece conferir un grado significativo de protección contra la infección. Aunque vacunas similares de organismos vivos podrían ser no apropiadas para poblaciones humanas, el éxito de la vacuna en animales ha proporcionado indicios de posibles mecanismos inmunoprotectores en la esquistosomiasis humana. Se han utilizado anticuerpos monoclonales para identificar varios antígenos de las formas adultas y de esquistosómulas que parecen ser capaces de inducir inmunidad protectora; la Organización Mundial de la Salud ha elegido seis de éstas para valoración adicional.

Hay vacunas en desarrollo

ESTUDIO DE CASO

RIESGOS DEL TURISMO DE AVENTURA

Un estadounidense de 35 años de edad regresó de un viaje de tres semanas de una región rural en el sureste asiático que incluyó senderismo y consumo de alimentos de los residentes locales. Un mes más tarde regresó a EUA y desarrolló fiebre y escalofríos acompañados de tos, urticaria, artralgias, dolor abdominal y diarrea.

Los estudios de laboratorio demostraron leucocitosis y eosinofilia marcada con elevación de las concentraciones de inmunoglobulinas.

Una sigmoidoscopia reveló inflamación de la mucosa intestinal con hemorragias petequiales.

PREGUNTAS

■ ¿Cuál de las siguientes es la causa más probable de los síntomas de este paciente?

A. Paragonimiasis
B. Esquistosomiasis
C. Clonorquiasis
D. Fasciolosis

■ ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es **falsa** con respecto a la paragonimiasis?

A. Es riesgosa la ingestión de cangrejos de río y de agua dulce
B. En la radiografía torácica pueden encontrarse datos que simulan tuberculosis
C. El prazicuantel es un tratamiento eficaz
D. Una característica notable es la afección de las vías biliares

■ La perpetuación de la transmisión de las infecciones por *Clonorchis* se debe principalmente a una de las condiciones mencionadas a continuación:

A. Ingestión de pez en salmuera
B. Rechazo al tratamiento con albendazol
C. Falta de un lavado de manos cuidadoso
D. Uso de desechos humanos como fertilizante

RESPUESTAS

1(B), **2**(D), **3**(D)

PARTE VI

Aspectos clínicos de la infección

C. George Ray
Kenneth J. Ryan
W. Lawrence Drew

Infecciones de piel y heridas **CAPÍTULO 57**

Infecciones óseas y articulares **CAPÍTULO 58**

Infecciones del ojo, oído y senos paranasales **CAPÍTULO 59**

Infecciones dentales y periodontales **CAPÍTULO 60**

Infecciones de vías respiratorias **CAPÍTULO 61**

Infecciones entéricas e intoxicación alimentaria **CAPÍTULO 62**

Infecciones de vías urinarias **CAPÍTULO 63**

Infecciones genitales **CAPÍTULO 64**

Infecciones del sistema nervioso central **CAPÍTULO 65**

Infecciones intravasculares, bacteriemia y endotoxemia **CAPÍTULO 66**

CAPÍTULO 57

Infecciones de piel y heridas

INFECCIONES DE PIEL

Las infecciones de la piel pueden ser consecuencia de la invasión microbiana a partir de una fuente externa o de microorganismos que alcanzan la piel a través del torrente sanguíneo como parte de una enfermedad sistémica. La infección hematógena se hace evidente por la aparición de exantemas en muchas infecciones virales y bacterianas, como el sarampión y sífilis secundaria, o puede ser consecuencia de lesiones cutáneas granulomatosas más crónicas en casos de blastomicosis, tuberculosis y sífilis. Las lesiones cutáneas lejanas a estos sitios de infección pueden producirlas ciertas toxinas bacterianas, como las exotoxinas pirógenas de los estreptococos del grupo A (GAS, *group A streptococci*) y *Staphylococcus aureus*. También puede ser consecuencia de respuestas inmunitarias a antígenos microbianos que han alcanzado la piel. Así, hay múltiples manifestaciones cutáneas de las infecciones; sin embargo, este capítulo se limita a revisar las infecciones directas que pueden ocurrir en el Hemisferio Occidental del planeta.

Primarias, hematógenas o por toxinas

La piel es un órgano con múltiples funciones, lo que incluye protección de tejidos de la invasión microbiana externa. Es un epitelio estratificado, queratinizado que evita la invasión microbiana directa bajo condiciones normales de temperatura y humedad de superficie; su flora normal, pH y defensas químicas tienden a inhibir la colonización por diversos patógenos. Sin embargo, la piel es objeto de traumatismos menores repetidos que a menudo son pasados por alto, pero que destruyen su integridad y permiten que los microorganismos obtengan acceso a sus capas más profundas desde el ambiente externo. La superficie también es penetrada por conductos de las unidades pilosebáceas y glándulas sudoríparas y puede ocurrir invasión microbiana a través de estas rutas, en particular cuando hay obstrucción de conductos.

Los traumatismos y los anexos cutáneos proporcionan vías de acceso

INFECCIÓN DE LOS FOLÍCULOS PILOSOS, GLÁNDULAS SEBÁCEAS Y GLÁNDULAS SUDORÍPARAS

Foliculitis

La foliculitis es una infección menor de los folículos pilosos y suele ser causada por *S. aureus*. A menudo se asocia con áreas de fricción y con actividad de glándulas sudoríparas y por tanto se observa más a menudo en cuello, cara, axilas y nalgas. La obstrucción de los conductos por sebo espeso, como ocurre en el acné vulgar, predispone a esta enfermedad. La foliculitis puede ser causada por *Pseudomonas aeruginosa* y esta forma de la enfermedad se ha vuelto más común con el incremento en la popularidad de los baños en tina con agua caliente y con remolinos. A menos que dichas bañeras se limpien cuidadosamente y se les dé tratamiento adecuado con cloro, puede existir la proliferación de un gran número de *Pseudomonas* a las temperaturas habituales de operación, dando origen a foliculitis extensa en las áreas del cuerpo que se mantienen sumergidas. Las lesiones ceden con rapidez cuando se interrumpe el factor causal. En ocasiones la foliculitis puede ser originada por infección con *Candida albicans*. Tales casos son en particular comunes en individuos con inmunodepresión.

Los estafilococos y *Pseudomonas* infectan los folículos pilosos

El **acné vulgar** también se acompaña de inflamación de los folículos pilosos y se asocia con las glándulas sebáceas. El comedón del acné es consecuencia de la multiplicación de *Propionibacterium acnes*, el anaerobio predominante de la piel normal, por debajo y en el sebo espeso. Se cree que los ácidos orgánicos producidos por los microorganismos estimulan la respuesta inflamatoria y de esta forma contribuyen al proceso patológico. Sin embargo, la causa primaria de la enfermedad tiene influencias hormonales sobre la secreción de sebo que ocurre en la pubertad, y la enfermedad por lo común se resuelve al inicio de la vida adulta.

Propionibacterium acnes contribuye a la respuesta inflamatoria en el acné

Furúnculo

Los furúnculos son abscesos estafilocócicos pequeños que se desarrollan en la región de un folículo piloso. Los furúnculos pueden ser solitarios o múltiples y pueden constituir una enfermedad recurrente y problemática. La diseminación de la infección a la dermis y a los tejidos subcutáneos puede dar origen a un absceso multitabicado más extenso, denominado **ántrax**. Estas lesiones y su tratamiento se revisan en el capítulo 24.

Los furúnculos estafilocócicos son abscesos cutáneos que pueden diseminarse

Tratamiento

La foliculitis y los furúnculos individuales se tratan normalmente con medidas locales diseñadas para favorecer el drenaje sin el uso de antibióticos. La furunculosis crónica puede requerir intentos para eliminar el estado de portador de *S. aureus* nasal, que en ocasiones es la fuente de la infección. No suelen necesitarse antibióticos a menos que se desarrolle celulitis o ántrax en los tejidos circundan-

tes. El acné intenso a menudo puede tratarse de manera eficaz con fármacos tópicos secantes. La administración prolongada de tetraciclina o un macrólido en dosis orales bajas suele ser eficaz, aunque se desconoce con certeza la razón para esta respuesta terapéutica.
Pueden utilizarse medidas de cuidado de la piel y administración de tetraciclina

INFECCIONES DE OTRAS CAPAS CUTÁNEAS

Las lesiones cutáneas menores o no evidentes actúan como vía de infección en muchas infecciones cutáneas localizadas y en algunas enfermedades sistémicas, como la sífilis y leptospirosis.

Infección de capas queratinizadas

Los únicos microorganismos que pueden utilizar la queratina de las células, cabellos y uñas son los hongos dermatofitos, los cuales están particularmente bien adaptados a estos sitios y no pueden crecer a 37 °C; no invaden capas más profundas. Las manifestaciones clínicas de estas infecciones son consecuencia de respuestas inflamatorias y de hipersensibilidad tardía del hospedador, y la descamación inducida por estos procesos es el principal factor en el control final de la infección al eliminar la piel infectada. En la candidiasis, los mecanismos inmunitarios celulares controlan la infección; la infección crónica de la piel y de las uñas con *Candida* a menudo se relaciona con defectos en la inmunidad celular.
La respuesta inflamatoria es importante en las infecciones por dermatofitos
La candidiasis crónica se asocia con defectos de la inmunidad celular

Impétigo

La piodermia, también conocida como impétigo, es una lesión cutánea común y en ocasiones epidémica; es una enfermedad causada principalmente por un estreptococo del grupo A. La lesión inicial a menudo es una vesícula pequeña que se desarrolla en el sitio de invasión y se rompe con diseminación superficial, que se caracteriza por erosión cutánea y exudado seroso que más tarde se seca, dando origen a una costra melicérica. El exudado y la costra contienen numerosos estreptococos infecciosos. *S. aureus* en ocasiones produce impétigo pustular o contamina las lesiones causadas por estreptococos. El impétigo epidémico se observa más a menudo en niños y bajo condiciones de calor, humedad, mala higiene y hacinamiento. La infección puede diseminarse por medio de fomites como ropa o toallas compartidas. En ocasiones es causada por cepas nefritógenas de GAS, en particular en trópicos y puede dar origen a glomerulonefritis aguda. La fiebre reumática no suele relacionarse con las lesiones estreptocócicas de la piel. El tratamiento por lo general consiste en penicilina o eritromicina y antimicrobianos tópicos o antisépticos cutáneos para limitar la diseminación.
El estreptococo del grupo A es la causa primaria
S. aureus puede colonizar o actuar como patógeno primario

El impétigo ampolloso es una enfermedad diferente causada por cepas de *S. aureus* que producen exfoliación. Es más común en niños pequeños, pero puede ocurrir a cualquier edad. La infección se caracteriza por ampollas grandes, llenas de suero (vesículas) en las capas cutáneas en el sitio de infección. Las infecciones menores se tratan de manera tópica; sin embargo, el impétigo ampolloso en lactantes es una enfermedad grave que por lo regular requiere tratamiento sistémico con antimicrobianos. La diseminación epidémica puede ocurrir bajo condiciones similares a las descritas para el impétigo por estreptococos.
El impétigo ampolloso es causado por *S. aureus* que producen exfoliación

Erisipelas

Las erisipelas son infecciones de rápida diseminación de las capas profundas de la dermis que casi siempre son causadas por estreptococos del grupo A. Se asocian con edema cutáneo, eritema marcado, dolor y manifestaciones sistémicas de infección, entre las que se encuentran fiebre y linfadenopatía. Las infecciones son intradérmicas, y por lo común no puede aislarse el estreptococo de las superficies cutáneas. La enfermedad progresa a la septicemia o necrosis local de la piel; es una enfermedad grave y requiere tratamiento inmediato con penicilina o eritromicina.
Las erisipelas por estreptococo del grupo A consisten en celulitis diseminada con riesgo de bacteriemia

Celulitis

La celulitis no es una infección cutánea como tal, pero puede desarrollarse por la extensión de infecciones cutáneas o de una herida. Por lo común se manifiesta como inflamación aguda del tejido conjuntivo subcutáneo con hinchazón y dolor y a menudo con síntomas y signos generales evidentes; puede ser causada por muchas bacterias patógenas, pero las más comunes incluyen *S. aureus* y estreptococo del grupo A. *Haemophilus influenzae* de tipo b es una causa en lactantes y niños. Bacilos entéricos gramnegativos, clostridios y otros anaerobios también pueden causar celulitis como complicación de infección de las heridas, en particular en hospedadores con inmunodepresión y en individuos con diabetes descontrolada.
Más a menudo causada por cocos piógenos o *H. influenzae* en niños

ÚLCERAS CUTÁNEAS Y LESIONES GRANULOMATOSAS

Muchas infecciones cutáneas agudas y subagudas se caracterizan por ulceración o por una respuesta granulomatosa. Algunas se transmiten por vía sexual y son revisadas en el capítulo 64. Otras se derivan de infecciones sistémicas y no son infecciones cutáneas directas. Unos cuantos ejemplos de infecciones directas que constituyen un problema diagnóstico especial se mencionan a continuación. El virus del herpes simple puede invadir la piel y producir lesiones vesiculares locales seguidas de ulceración. Las lesiones pueden recidivar en regiones infectadas. Las lesiones herpéticas primarias de los dedos pueden simular paroniquia estafilocócica, así como producir linfangitis y adenomegalia local con fiebre y dolor.
La paroniquia herpética puede simular infecciones por estafilococo

La difteria cutánea, que todavía es común en algunas regiones tropicales, ocurrió de manera endémica en población transitoria de la costa occidental de EUA durante el decenio de 1970-1979 e inicios del de 1980-1989. El microorganismo lograba el acceso a través de una herida o de una picadura de insecto y producía erosión crónica con ulceración de la piel, en ocasiones con evidencia de efectos sistémicos de la toxina diftérica.
La difteria cutánea se observa en población flotante

Mycobacterium marinum produce un granuloma que cede en forma espontánea, por lo común en antebrazos y rodillas. El micro-

organismo por lo general entra a través de abrasiones superficiales por rocas o paredes de piscinas. La infección con *M. ulcerans* es más grave y produce ulceración progresiva, pero se limita a regiones tropicales y no ocurre en EUA o en Europa. Varias formas raras de ulceración cutánea necrótica diseminada tienden a desarrollarse en hospedadores con inmunodepresión, en diabéticos y como complicación de cirugía abdominal. Estas lesiones incluyen gangrenas sinérgicas bacterianas causadas por mezclas de peptoestreptococos, *S. aureus* y estreptococo del grupo A. Variantes de estos trastornos producen celulitis necrótica extensa y diseminada. La principal forma de tratamiento es extirpación amplia del tejido infectado y la administración masiva de quimioterápicos.

Las micobacterias causan granulomas

Para la gangrena sinergista puede ser necesaria la cirugía

Varias enfermedades micóticas primarias se relacionan con ulceración cutánea o celulitis, lo que incluye al micetoma y cromoblastomicosis, que afectan al pie, y la esporotricosis, con ulceración que a menudo se desarrolla a partir de ganglios y vasos linfáticos subcutáneos infectados. De la misma forma, algunos parásitos producen infección directa y causan ulceración de la piel, como la leishmaniasis cutánea y la amibiasis cutánea. Estas dos enfermedades no se contraen en EUA.

Las ulceraciones micóticas y parasitarias por lo común se relacionan con traumatismos

INFECCIONES DE LAS HERIDAS

Las heridas que pueden sufrir infección son de origen quirúrgico, traumático o fisiológico. Estas últimas incluyen la superficie endometrial después de la separación de la placenta y el muñón umbilical en el recién nacido. Las heridas traumáticas comprenden diversos daños como cortaduras profundas, fracturas expuestas, necrosis por congelamiento y quemaduras térmicas. Los orígenes de infecciones incluyen: (1) flora normal del propio paciente, (2) material de individuos infectados o portadores que pueden entrar en contacto con heridas a través de fomites, manos o a través del aire y (3) patógenos del ambiente que pueden contaminar las heridas a través de la tierra, ropa y otros materiales extraños. Ejemplos de tales infecciones incluyen la contaminación de heridas penetrantes por instrumento punzocortante en el abdomen con flora de colon, contaminación de una herida quirúrgica limpia en la sala de operaciones por la diseminación de *S. aureus* a partir de la flora perineal de un portador de dicha bacteria y la introducción de esporas de *Clostridium tetani* en tejidos a través de lesiones puntiformes.

Relacionadas con traumatismos, cirugía y partos

Fuentes de infección incluyen el propio paciente, el ambiente y personas infectadas

CLASIFICACIÓN DE LAS HERIDAS

Las heridas quirúrgicas y traumáticas se clasifican con base en la extensión de la posible contaminación y por tanto, del riesgo de infección. Estos criterios son de gran importancia con respecto al tratamiento quirúrgico y de quimioprofilaxis. Las **heridas limpias** son heridas quirúrgicas realizadas bajo condiciones asépticas y que no atraviesan tejidos infectados o que se extienden hasta sitios con flora normal. Las **heridas limpias contaminadas** son heridas quirúrgicas que se extienden hacia sitios con flora normal (con la excepción del colon) sin contaminación conocida. Las **heridas contaminadas** incluyen heridas quirúrgicas y traumáticas recientes con un riesgo elevado de contaminación, por ejemplo incisiones que penetran a través de tejidos infectados no purulentos. Las **heridas sucias e infectadas** incluyen heridas traumáticas infectadas, antiguas, heridas con contaminación sustancial con material extraño y heridas contaminadas con perforación de víscera hueca.

Las heridas varían en cuanto al riesgo de exposición a bacterias

Las tasas de infección en heridas quirúrgicas limpias deben ser inferiores a 1%, en tanto que las heridas sucias no tratadas tienen alta probabilidad de infección. Consideraciones similares aplican a la posibilidad de desarrollar infección en el sitio de implantación de la placenta o en la base del ombligo. En el parto normal, sin retención de productos de la gestación, rara vez ocurre infección endometrial. Un parto prolongado después de rotura de membranas con fragmentos placentarios retenidos incrementa el riesgo. En algunas culturas rurales de África se aplica tierra al muñón umbilical y en tales casos es común el tétanos neonatal, mientras que en otras culturas es prácticamente desconocido.

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA INFECCIÓN DE LA HERIDA

Varios factores, además de los mencionados con anterioridad, contribuyen a la probabilidad de que la herida se infecte. La dosis contaminante de microorganismos y su virulencia pueden ser factores críticos; la posibilidad de infección se incrementa de manera progresiva con la dosis contaminante. Las condiciones físicas y fisiológicas de la herida también influyen en la probabilidad de infección. Las áreas de necrosis, isquemia por material de sutura demasiado apretado, hematomas, edema excesivo, mala irrigación y mala oxigenación son factores que en conjunto comprometen los mecanismos de defensa normal y reducen de manera sustancial la dosis de microorganismo necesario para iniciar la infección. Así, el retiro de tejido necrótico y la atención hábil y cuidadosa del cirujano a los detalles son factores de gran importancia para prevenir el desarrollo de infecciones.

El riesgo de infección se incrementa con la dosis contaminante de microorganismos

La integridad vascular es importante para los mecanismos de defensa

El estado general de salud, estado nutricional y capacidad del paciente para desencadenar una respuesta inflamatoria son determinantes importantes en la aparición de infección de la herida. Las tasas de infección son más elevadas en personas de edad avanzada, obesos, diabéticos descontrolados y en aquellos que reciben tratamiento inmunodepresor o con corticosteroides. Las deficiencias nutricionales incrementan el riesgo de infección y, por ejemplo, los nuevos métodos que tienen por objeto evitar la desnutrición proteínico-calórica en pacientes con quemaduras graves, han conducido a reducciones sustanciales en las infecciones clínicas graves.

El estado nutricional e inmunitario y la respuesta inflamatoria del hospedador son factores de importancia

Existe fuerte evidencia de que el periodo crítico para determinar si la contaminación de las heridas quirúrgicas avanza a infección se encuentra en las primeras tres horas después de la contaminación. Por esta razón, la quimioterapia profiláctica de algunas heridas quirúrgicas y procedimientos puede restringirse al periodo perioperatorio inmediato y al transoperatorio. Existe un acuerdo general de

que prolongar dicha profilaxis más de 24 h incrementa la posibilidad de complicaciones sin reducir el riesgo de infección.

Las primeras tres horas son un periodo crítico para las heridas quirúrgicas

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Las infecciones graves de las heridas casi siempre se tratan con combinación de métodos quirúrgicos y quimioterapéuticos. Los tejidos necróticos y los cuerpos extraños contaminados, como material de sutura, deben ser eliminados, drenarse las acumulaciones de material purulento y establecerse drenaje adecuado. Este método permite el acceso de los antibióticos a tejidos viables en los cuales pueden actuar. Bajo ciertas condiciones de alto riesgo (heridas contaminadas) o de vulnerabilidad elevada (cirugía de reemplazo de válvulas cardiacas) podría ser apropiada la quimioprofilaxis.

La quimioprofilaxis es la base del tratamiento

AGENTES CAUSALES

Algunas causas importantes de infecciones cutáneas y de las heridas se muestran en el **cuadro 57-1**. *S. aureus* es la causa aislada más común de infección en heridas quirúrgicas limpias; sin embargo, el número de infecciones causadas por bacterias gramnegativas oportunistas se está incrementando. Este dato refleja la extensión de la

CUADRO 57-1 Causas principales de infecciones cutáneas y de heridas

SÍNDROME	BACTERIA	HONGO	OTRO
Impétigo	Estreptococos del grupo A		
	Staphylococcus aureus		
Foliculitis	*Pseudomonas aeruginosa*	*Candida albicans*	
	Staphylococcus aureus		
Acné	*Propionibacterium acne*		
Furúnculos	*Staphylococcus aureus*		
Celulitis	Estreptococos del grupo A[a]		
	Staphylococcus aureus		
	Haemophilus influenzae		
Intertrigo	*Staphylococcus aureus*	*Candida albicans*	
	Enterobacterias		
Úlceras crónicas[b]	*Treponema pallidum*	*Sporothrix*	Herpesvirus
	Haemophilus ducreyi		
	Corynebacterium diphtheriae		
	Bacillus anthracis		
	Nocardia		
	Mycobacterium		
Heridas			
Traumatismos	*Clostridium*		
	Enterobacterias		
	Pseudomonas aeruginosa		
Quirúrgicas (limpias)	*Staphylococcus aureus*		
	Enterobacterias		
	Estreptococos del grupo A		
Quirúrgicas (sucias)[c]	*Staphylococcus aureus*		
	Enterobacterias		
	Anaerobios		
Quemaduras	*Pseudomonas aeruginosa*	*Candida albicans*	
	Staphylococcus aureus		
	Enterobacterias		
Mordeduras de animales	*Pasteurella multocida*		

[a] Incluye "erisipelas" una afección que afecta sobre todo las capas profundas de la dermis.
[b] Por lo general inicia como nódulos o pústulas.
[c] La causa depende del origen de la flora contaminante (p. ej., cirugía abdominal o ginecológica).

intervención quirúrgica a más pacientes cuyas defensas se encuentran comprometidas o que tenían riesgos quirúrgicos inaceptables antes de la introducción de nuevos procedimientos técnicos y terapéuticos. Algunas infecciones invasoras graves por estreptococo del grupo A con síndrome de choque tóxico a menudo inician con una infección simple de la piel o de una herida quirúrgica.

S. aureus y algunas bacterias gramnegativas son agentes causales comunes

El choque tóxico estreptocócico inicia con una herida

Las infecciones de heridas por bacterias gramnegativas anaerobias se han reportado cada vez más a menudo como consecuencia de la mayor incidencia de tales infecciones en hospedadores con inmunodepresión y mejores técnicas de identificación por laboratorio. La mayor parte de los microorganismos infectantes provienen de sitios de flora normal y en su mayor parte son *Bacteroides*, a menudo en combinación con cocos anaerobios grampositivos y bacterias aerobias facultativas. Estos microorganismos tienden a relacionarse con necrosis, la cual puede diseminarse por vía subcutánea con tromboflebitis que podría conducir a bacteriemia. La mayor parte de las infecciones uterinas puerperales son causadas por anaerobios gramnegativos o cocos anaerobios grampositivos; dichas infecciones pueden variar desde enfermedad que cede en forma espontánea a infecciones graves en el útero con tromboflebitis pélvica. Las heridas por mordeduras de humano son particularmente susceptibles a infecciones anaerobias; por el contrario, las mordeduras infectadas por animales domésticos (perros, gatos) casi siempre se deben a *Pasteurella multocida*.

Las infecciones por *Bacteroides* y cocos anaerobios grampositivos se derivan de la flora del propio paciente

Las quemaduras y áreas de necrosis que aparecen como consecuencia de estasis vascular o insuficiencia circulatoria son susceptibles a la infección con los mismos microorganismos que predominan en las infecciones de heridas posquirúrgicas. Sin embargo, *P. aeruginosa* causa infecciones de especial gravedad en zonas de quemaduras, con pérdida de injertos cutáneos y alto riesgo de septicemia y muerte. Si pueden controlarse el equilibrio hidroelectrolítico y las deficiencias nutricionales en pacientes quemados, el mayor riesgo para la vida es la infección.

Peudomonas aeruginosa es una causa virulenta de infecciones por quemaduras

El tétanos permanece como una amenaza para los individuos no inmunizados o con inmunización incompleta, en particular con heridas por punción muy contaminadas o con la introducción de cuerpos extraños como astillas, tierra o restos de ropa en los tejidos subcutáneos. *C. tetani* nunca se disemina más allá del sitio de la lesión local, y la presencia de cantidades adecuadas de anticuerpos circulantes por inmunización con toxoide tetánico evita el desarrollo de la enfermedad. La gangrena gaseosa (miositis por clostridios) puede desarrollarse unas cuantas horas después de una lesión traumática y puede ocasionar la muerte con rapidez. *C. perfringens* es la causa más común y es su toxina α la que produce daño al tejido circundante y necrosis muscular. La enfermedad siempre se relaciona con traumatismo muscular y necrosis, lo que proporciona las condiciones para la multiplicación de bacterias anaerobias. Las fracturas expuestas, heridas por proyectil de arma de fuego y lesiones con extensión similar que permiten la entrada de esporas de clostridios establecen el inicio de la enfermedad. La prevención incluye el desbridamiento quirúrgico de todo tejido necrótico o potencialmente necrótico tan pronto como sea posible y la administración de dosis elevadas de penicilina.

El tétanos por *Clostridium perfringens* se adquiere del ambiente

La gangrena gaseosa requiere intervención quirúrgica

CAPÍTULO 58

Infecciones óseas y articulares

Las infecciones óseas y de las articulaciones pueden presentarse por separado o en forma simultánea. Ambas son más comunes en la lactancia e infancia. Por lo común son causadas por diseminación hematógena al sitio infectado, pero también pueden ser consecuencia de traumatismos locales con infección secundaria. En ocasiones hay diseminación local por infección contigua de tejidos blandos, como en las úlceras crónicas en pacientes diabéticos. La presencia de cuerpos extraños en el sitio de la herida primaria, por ejemplo prótesis articulares, también predispone a la infección.

El efecto local de tales infecciones puede ser devastador si se trata de manera inadecuada, porque la inflamación y necrosis hística resultante pueden producir daño irreparable. La presencia de pus con altas presiones puede comprometer el flujo sanguíneo normal e incluso causar destrucción de los vasos sanguíneos con aparición de necrosis avascular de los tejidos. Cuando este trastorno se desarrolla, se produce un **secuestro** en el cual parte del cartílago o hueso se separa por completo de su irrigación y no puede incorporarse en el proceso de cicatrización. En algunos pacientes, la formación de secuestro puede conducir a una infección crónica de baja intensidad con senos que drenan material purulento y pérdida de la integridad funcional. El crecimiento normal del sitio afectado puede alterarse de manera significativa en lactantes o en niños, en particular cuando hay afección de las epífisis. En la fase aguda de la infección, la bacteriemia puede causar septicemia e infecciones metastásicas en sitios tales como pulmones y corazón; en tales casos los resultados pueden ser letales.

La formación de un secuestro puede ocasionar infección crónica con senos con secreción

La infección puede causar alteración del crecimiento en niños

La bacteriemia y la diseminación metastásica de las infecciones de huesos y articulaciones es una situación común

OSTEOMIELITIS

El inicio de la osteomielitis hematógena aguda suele ser súbito, pero en ocasiones puede ser insidioso; por lo común se caracteriza por dolor localizado, fiebre y dolor a la palpación en el sitio afectado. Puede haber afección de un hueso o articulación como consecuencia de la diseminación hematógena a múltiples sitios. Con la progresión pueden aparecer los signos clásicos de calor, eritema e hinchazón. Los datos de laboratorio a menudo incluyen leucocitosis y aumento de los reactivos de fase aguda, por ejemplo proteína C reactiva y tasa de eritrosedimentación. La osteomielitis puede ser causada por focos contiguos de infección y por lo común se relaciona con la presencia de manifestaciones locales de infección de tejidos blandos, por ejemplo abscesos cutáneos y heridas infectadas.

Dolor local y signos de inflamación

Cuando ocurre osteomielitis en estrecha cercanía a la articulación, puede desarrollarse artritis séptica por diseminación directa a través de la epífisis (por lo general en lactantes) o por extensión lateral a través del periostio hacia la cápsula articular. Tales extensiones son particularmente comunes en infecciones de codo y cadera.

Puede provenir de focos contiguos

Se extiende a las articulaciones a través de las epífisis y del periostio adyacente

AGENTES CAUSALES COMUNES

En el **cuadro 58-1** se muestran las causas más comunes de osteomielitis aguda y de aquellas relacionadas con circunstancias especiales. Es claro que la edad desempeña una función significativa al influir en la frecuencia relativa de varios agentes infecciosos en etapas tempranas de la infancia; sin embargo, la mayor parte de las infecciones son causadas por *Staphylococcus aureus*.

Los agentes infecciosos están relacionados con la edad, pero la osteomielitis por estafilococo es la más común

Las infecciones de baja intensidad también pueden ocurrir con los microorganismos mencionados en el cuadro 58-1; sin embargo, deben considerarse los procesos granulomatosos crónicos, lo que incluye tuberculosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y blastomicosis. Estas últimas infecciones por lo común son consecuencia de diseminación sistémica y las lesiones se desarrollan con lentitud en un periodo de meses. En ocasiones en el diagnóstico diferencial deben considerarse opciones como tumores o quistes óseos y leucemia.

La osteomielitis granulomatosa crónica sugiere infección por micobacterias u hongos

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los objetivos primarios del diagnóstico son establecer la existencia de infección y determinar su causa; por lo general se utilizan los siguientes procedimientos:

1. Hemocultivos, porque muchas infecciones se relacionan con bacteriemia.
2. Gammagrafía o resonancia magnética nuclear para demostrar la presencia de infecciones localizadas.
3. Tinción directa, cultivo y estudio histológico de aspirados con aguja o biopsias de periostio o hueso.

CUADRO 58-1 Causas comunes de osteomielitis aguda

SITUACIÓN	MICROORGANISMO CAUSAL HABITUAL
Grupo de edad	
Recién nacidos (< 1 mes)	*Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo B, bacilos gramnegativos (p. ej., *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*)
Lactantes, niños, adultos	*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Kingella kingae*
Problemas especiales	
Trastornos hemolíticos crónicos (p. ej., drepanocitosis)	*S. aureus*, *S. pneumoniae*, especies de *Salmonella*
Infección después de traumatismos o cirugía	*S. aureus*, estreptococos del grupo A, bacterias gramnegativas aerobias o anaerobias
Infección después de heridas por punción del pie	*Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*

4. Radiografías de los sitios afectados, que parecen normales en etapas iniciales de la infección.

Hemocultivos, aspirados directos y gammagrafía
Los estudios radiográficos pueden ser normales en etapas iniciales de la infección

Los primeros cambios que se observan son hinchazón de los tejidos blandos circundantes, seguida de elevación del periostio. La desmineralización del hueso podría no ser evidente por dos semanas o más después del inicio de los síntomas; la calcificación del periostio y de los tejidos blandos circundantes suelen retrasarse.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

En infecciones agudas son importantes las intervenciones tempranas. El tratamiento incluye el uso intensivo de antimicrobianos bactericidas, que podrían continuarse por varias semanas para asegurar la cura bacteriológica y evitar la progresión a la osteomielitis crónica. El drenaje quirúrgico también es esencial si hay incremento significativo de la presión por un proceso purulento localizado. En la osteomielitis crónica es frecuente la formación de un secuestro y pueden desarrollarse senos que drenan los abscesos óseos a la superficie cutánea. Las infecciones persistentes y su tratamiento pueden tornarse extremadamente difíciles. Tales pacientes a menudo requieren tratamiento con antibióticos a largo plazo (meses o años) en combinación con procedimientos quirúrgicos para drenar los abscesos y retirar el tejido necrótico e infectado en un intento por controlar la infección al tiempo que se conserva la integridad del hueso afectado.

Antimicrobianos bactericidas, que en ocasiones se continúan por semanas
Para la osteomielitis crónica es necesario el tratamiento quirúrgico y el tratamiento prolongado

ARTRITIS SÉPTICA

La característica clínica habitual de la artritis séptica incluye dolor, a menudo de inicio súbito, acompañado por fiebre; puede haber afección de una o de múltiples articulaciones. Suele haber dolor a la palpación e hinchazón de las articulaciones afectadas y con frecuencia hay otros signos de inflamación local. Los intentos para mover las articulaciones, ya sea de manera activa o pasiva, ocasionan dolor intenso. En lactantes los síntomas pueden ser un tanto inespecíficos; la hinchazón local o la irritabilidad excesiva con renuencia a mover la extremidad afectada (seudoparálisis) puede ser el único indicio para el diagnóstico.

Dolor con el movimiento con hinchazón y fiebre

AGENTES CAUSALES COMUNES

El **cuadro 58-2** lista las principales causas de artritis séptica. La infección por *S. aureus* puede ocurrir a cualquier edad, pero existe una relación más significativa con respecto a la edad en comparación con otras causas bacterianas. Existe una alta incidencia de infección por estreptococos del grupo B en recién nacidos, en tanto que los niños entre un mes y cuatro años de edad tienen más probabilidad de verse afectados por neumococo. La enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b fue común en algún tiempo en este grupo de edad y ha disminuido de manera notable en años recientes; se cree que se debe al uso amplio de una vacuna eficaz. *Neisseria gonorrhoeae* está implicada en la mayor parte de los casos de artritis séptica en adultos jóvenes. La artritis infecciosa subaguda o crónica debe hacer surgir la sospecha de tuberculosis, enfermedad de Lyme, sífilis e infecciones micóticas como coccidioidomicosis o candidiasis. La artritis causada por *Candida* es particularmente probable en individuos con inmunodepresión.

S. aureus aparece a cualquier edad

CUADRO 58-2 Causas comunes de artritis séptica

GRUPO DE EDAD	MICROORGANISMO CAUSAL HABITUAL
Recién nacido (< 1 mes)	*Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo B, bacilos gramnegativos (p. ej., *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*)
Un mes a cuatro años	*S. aureus*, estreptococos del grupo A, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*
4 a 16 años	*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*
16 a 40 años	*Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*
Mayores de 40 años	*S. aureus*

CUADRO 58-3 Hallazgos en el líquido sinovial en varias formas de artritis

EXAMEN DE LABORATORIO	NORMAL	ARTRITIS SÉPTICA	TRAUMATISMOS, ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA	ARTRITIS REUMATOIDE, GOTA
Claridad y color	Claro	Opaco, amarillento a verdoso	Claro; amarillento	Translúcido, amarillento u opalescente
Viscosidad	Elevada	Variable	Elevada	Baja
Leucocitos/mm^3	< 200	25 000 a 100 000	200 a 2 000	2 000 a 20 000
Células polimorfonucleares (%)	< 25	> 75	25 a 50	≥ 50
Concentraciones de glucosa (con relación a una glucemia tomada en forma simultánea)	Casi iguales	< 25%	Casi iguales	50 a 80%

Otros cocos piógenos están relacionados con la edad y con el comportamiento

Las artritis tuberculosas, por espiroquetas y micóticas tienen evolución subaguda o crónica.

Los virus y *Mycoplasma* también pueden causar artritis aguda en una o en varias articulaciones. Tales enfermedades han sido relacionadas con infecciones por los virus de rubéola, hepatitis B, parotiditis, parvovirus B19, varicela, virus de Epstein-Barr, coxsackievirus y adenovirus así como por *M. pneumoniae* y *M. hominis*. Estas artritis por lo común ceden en forma espontánea y rara vez requieren tratamiento específico. Algunas infecciones bacterianas de otros sitios diferentes a las articulaciones pueden relacionarse con artritis no infecciosa (reactiva), como consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes y complemento en los tejidos sinoviales, dando origen a inflamación. Esto ha ocurrido con infecciones intestinales causadas por *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* y algunas bacterias del género *Salmonella* y también se acompañan de secuelas tardías después del tratamiento exitoso de septicemia por *N. meningitidis* o *H. influenzae*.

La artritis viral o por *Mycoplasma* suele ceder en forma espontánea

Los complejos inmunitarios formados en otros sitios pueden producir artritis reactiva

Las causas no infecciosas de artritis también deben tenerse en consideración en el diagnóstico diferencial. Existen aquellas que simulan artritis séptica; algunos ejemplos incluyen colagenopatías inflamatorias como artritis reumatoide, gota, artritis traumática y artritis degenerativa.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En casos agudos, los hemocultivos a menudo son de utilidad porque puede haber bacteriemia. El diagnóstico final se establece al examinar el líquido sinovial extraído de la articulación por aspiración con aguja (artrocentesis). Como deben tomarse en consideración otras causas no infecciosas, es muy importante analizar las características químicas y celulares del líquido articular además de realizar tinción de Gram y cultivos. El **cuadro 58-3** resume los principales resultados en el análisis de líquido sinovial en condiciones normales y en varios estados patológicos. La artritis bacteriana por lo común se asocia con líquido purulento evidente que contiene más de 25 000 leucocitos/mm^3, con predominio de las células polimorfonucleares. Las concentraciones de glucosa en el líquido sinovial suelen ser inferiores a 25% de las que se encuentran en sangre.

El hemocultivo es de particular utilidad

Se utiliza aspiración con aguja de líquido sinovial para análisis y cultivo

En la artritis viral, tuberculosa y micótica y en las artritis bacterianas tratadas de manera parcial, los recuentos celulares suelen ser menores y las células mononucleares pueden constituir una gran proporción de las células inflamatorias. En ocasiones puede ser necesaria la biopsia de la membrana sinovial para hacer el diagnóstico. El estudio histopatológico y el cultivo de tejidos son de particular utilidad para diferenciar las enfermedades reumatoides de las granulomatosas.

La biopsia es especialmente útil en casos crónicos

En la mayor parte de los casos de artritis séptica aguda, el hemocultivo o los cultivos de líquido sinovial reportan el agente causal específico. Una de las principales excepciones es *N. gonorrhoeae*, que puede ser difícil de aislar de estos orígenes. Cuando se sospecha la presencia de este microorganismo, una medida prudente es incluir cultivos de otros sitios con potencial infección como uretra, cuello uterino, recto, faringe y de lesiones cutáneas.

Los gonococos pueden ser sumamente difíciles de aislar del líquido articular

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Es necesario el tratamiento antimicrobiano sistémico rápido y enérgico tan pronto como las pruebas diagnósticas sugieran la causa bacteriana. Podría ser necesario continuar el tratamiento por 3 a 6 semanas, lo que depende del agente causal y de la respuesta clínica al tratamiento. El drenaje del pus que se encuentra bajo presiones elevadas también es un aspecto importante del tratamiento. En casos de afección de la articulación de la cadera, a menudo es necesario el drenaje quirúrgico abierto porque la irrigación colateral a la articulación de la cadera se encuentra relativamente limitada y el pus bajo presión puede ocasionar necrosis avascular irreversible en los tejidos con consecuencias catastróficas permanentes. También es difícil valorar la cantidad de pus que puede estar presente en los músculos suprayacentes. Otras articulaciones por lo común pueden tratarse con aspiración simple del pus cada vez que se acumule en cantidades significativas durante la fase aguda de la infección. En las infecciones relacionadas con dispositivos protésicos, a menudo es necesario retirar el dispositivo a fin de tratar con éxito la infección.

Con frecuencia es necesario el drenaje de las infecciones de la cadera

CAPÍTULO 59

Infecciones del ojo, oído y senos paranasales

INFECCIONES DEL OJO

Las infecciones oculares pueden dividirse en aquellas que afectan principalmente estructuras externas (párpados, conjuntiva, esclerótica y córnea) y aquellas que afectan estructuras internas. El principal mecanismo de defensa del ojo son las lágrimas y la conjuntiva, al igual que la limpieza mecánica que ocurre con el parpadeo. Las lágrimas contienen IgA secretora y lisozimas, en tanto que la conjuntiva posee numerosos linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y células cebadas que pueden responder con rapidez a la infección mediante inflamación y producción de anticuerpos y citocinas.

Las defensas del ojo incluyen lágrimas, conjuntiva y parpadeo

Las lágrimas tienen sIgA y lisozimas

La parte interna del ojo se encuentra protegida de la invasión externa principalmente por una barrera física interpuesta por la esclerótica y córnea. Si éstas se ven afectadas (p. ej., lesiones penetrantes o ulceración), la infección se vuelve una posibilidad. Además, la infección puede alcanzar la parte interna del ojo por vía hematógena a través de las arterias retinianas y producir coriorretinitis, uveítis o ambas. Tales infecciones son problemas particularmente comunes en individuos con inmunodepresión.

Otras causas de inflamación de las porciones interna o externa del ojo pueden implicar mecanismos autoinmunitarios o alérgicos, los cuales pueden ser provocados por agentes infecciosos o por enfermedades como artritis reumatoide.

Trastornos autoinmunitarios y alérgicos causan inflamación

ENFERMEDADES COMUNES EN LA CLÍNICA

La **blefaritis** es una enfermedad inflamatoria aguda o crónica del borde de los párpados; puede adquirir la forma de inflamación localizada en el borde externo (orzuelo) o una reacción granulomatosa a la infección con obstrucción de la glándula sebácea del párpado (chalazión).

La **dacriocistitis** es la inflamación del saco lagrimal. Por lo común es consecuencia de la obstrucción parcial o completa del saco o del conducto nasolagrimal, donde las bacterias quedan atrapadas e inician un proceso infeccioso agudo o crónico.

Conjuntivitis es un término utilizado para describir la inflamación de la conjuntiva; puede extenderse hasta afectar los párpados, córnea (queratitis) o esclerótica (epiescleritis). La enfermedad extensa afecta la conjuntiva y córnea y a menudo se denomina queratoconjuntivitis. La queratitis progresiva puede conducir a ulceración, cicatrización y ceguera. La **oftalmía neonatal** es una conjuntivitis o queratoconjuntivitis aguda, en ocasiones grave, que ocurre en recién nacidos.

La **endoftalmitis** es un trastorno poco común pero que a menudo ocasiona ceguera incluso con el tratamiento intensivo. El término se refiere a la infección del humor vítreo o acuoso, por lo general por hongos o bacterias.

La **uveítis** consiste en la inflamación del aparato uveal, lo que incluye iris, cuerpos ciliares y coroides. La mayor parte de las inflamaciones del iris y cuerpo ciliar (iridociclitis) no son de origen infeccioso, pero se ha implicado a algunos microorganismos. La enfermedad aguda puede relacionarse con dolor ocular intenso, eritema y fotofobia; otros casos pueden progresar en forma asintomática, con disminución de la agudeza visual como el único síntoma en etapas tardías. La afección de tipo infecciosa más común del aparato uveal es la **coriorretinitis**, en la cual se observa infiltrado inflamatorio en la retina; esta infección puede ocasionar destrucción de la coroides e inflamación del nervio óptico (neuritis óptica) que puede extenderse hacia el humor vítreo para dar origen a endoftalmitis. Si la enfermedad no se trata de manera adecuada, el resultado final puede ser la ceguera.

AGENTES CAUSALES COMUNES

El **cuadro 59-1** lista las principales causas infecciosas de diversas enfermedades inflamatorias del ojo. *Staphylococcus aureus* es el principal agresor en infecciones bacterianas de párpados y córnea. Las bacterias del género *Haemophilus* y *Streptococcus pneumoniae* son causas comunes de conjuntivitis bacteriana aguda. En niños pequeños, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* son una causa significativa de enfermedad ocular externa, la cual se adquiere de la madre en el canal del parto y que deben diagnosticarse con prontitud. La conjuntivitis crónica o queratoconjuntivitis a cualquier edad debe hacer surgir la sospecha de infección por *C. trachomatis*. El herpes simple también es una causa importante de conjuntivitis crónica o recurrente, en especial en infecciones de estructuras externas; se cuenta con tratamiento específico. La conjuntivitis aguda epidémica o queratoconjuntivitis más a menudo se relaciona con diversos serotipos de adenovirus. Los brotes epidémicos se han relacionado con cloración inadecuada de piscinas, equipo o colirios contaminados en consultorios de médicos, y con la práctica de compartir toallas comunitarias, aspectos todos que facilitan la transmisión directa.

La blefaritis a menudo es de origen estafilocócico

CUADRO 59-1 Principales causas infecciosas de enfermedades oculares

ENFERMEDAD	BACTERIA	VIRUS	HONGO	PARÁSITO
Blefaritis	*Staphylococcus aureus*			
Dacriocistitis	*Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*			
Conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis	*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. aegyptius*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*	Adenovirus, herpes simple, virus del sarampión, varicela-zoster	Hongos de los géneros *Fusarium* y *Aspergillus*	*Acanthamoeba* (queratitis)
Oftalmía neonatal	*N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*	Herpes simple		
Endoftalmitis	*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, otros microorganismos gramnegativos		Hongos de los géneros *Candida* y *Aspergillus*	
Iridociclitis	*Treponema pallidum*	Herpes simple, varicela-zoster		
Coriorretinitis	*Mycobacterium tuberculosis*	Citomegalovirus, herpes simple, varicela-zoster	*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida*	*Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis*

Conjuntivitis aguda: las causas están relacionadas con la edad
Conjuntivitis crónica: *C. trachomatis* y virus del herpes simple
La conjuntivitis epidémica por adenovirus se relaciona con el uso de piscinas y con colirios

La coriorretinitis es una manifestación frecuente de enfermedad sistémica (p. ej., histoplasmosis, tuberculosis) y de infecciones congénitas. Es en particular común en individuos con inmunodepresión que presentan susceptibilidad a desarrollar infección diseminada por *Candida*, citomegalovirus o *Toxoplasma gondii*. La endooftalmitis puede ser consecuencia de la diseminación hematógena o por contigüidad como resultado de lesiones (p. ej., úlceras corneales). En esta última situación, las infecciones yatrógenas por agentes como bacterias del género *Pseudomonas* pueden aparecer por el uso de colirios o equipo para exploración oftalmológica contaminado.
La coriorretinis suele relacionarse con enfermedad sistémica, infecciones congénitas o inmunodepresión
La endoftalmitis ocurre por vía hematógena o por diseminación por contigüidad

La infección de los tejidos blandos que rodean al ojo (celulitis orbitaria o periorbitaria) es potencialmente grave y puede extenderse para afectar la función del ojo mismo. Las causas principales incluyen *S. aureus*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *S. pneumoniae*.

MÉTODOS PARA EL DIAGNÓSTICO

En las infecciones bacterianas externas del ojo, los diagnósticos etiológicos por lo común pueden establecerse con base en la tinción de Gram y cultivo de material superficial o, en el caso de infecciones por virus, por cultivo de tejidos. Los raspados conjuntivales obtenidos en casos de sospecha de infección por *C. trachomatis* pueden prepararse para estudios de inmunofluorescencia o examen citológico y para cultivo apropiado. La infección de sitios internos del ojo implica un problema más difícil. En algunos casos, como en la endooftalmitis aguda, puede ser necesario extraer el humor acuoso infectado para la realización de estudios microbiológicos. Las infecciones que afectan el aparato uveal pueden requerir métodos indirectos para el diagnóstico, como pruebas serológicas en busca de toxoplasmosis y micosis profunda, hemocultivos para demostrar la presencia de enfermedad diseminada (p. ej., septicemia por *Candida*) y esfuerzos para demostrar la infección en otros sitios (p. ej., radiografía torácica, cultivo de esputo para diagnosticar tuberculosis). La exploración oftalmológica cuidadosa con lámpara de hendidura y retinoscopia a menudo ayuda a establecer el agente causal específico con base en la morfología de las lesiones observadas.
Tinción de Gram y cultivos de material obtenido por raspado de la superficie
La exploración oftalmológica cuidadosa puede sugerir la causa

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Varios antimicrobianos tópicos se han utilizado de manera eficaz para infecciones oculares externas en las cuales se sospecha o se ha demostrado un origen bacteriano. Además, el tratamiento antiviral tópico está disponible para las infecciones por herpes simple, pero no se ha demostrado su eficacia en otras enfermedades virales del ojo. Las infecciones graves, ya sea internas o externas, requieren tratamiento especializado, lo que casi siempre implica la valoración por un oftalmólogo, porque se encuentra en riesgo la visión. La infección sistémica relacionada con enfermedad oftálmica (p. ej., fungemia, tuberculosis) debe tratarse de manera intensiva con antimicrobianos apropiados.
Para infecciones superficiales por bacterias y por virus del herpes simple pueden utilizarse fármacos tópicos
La valoración oftalmológica es necesaria en casos de infección grave o profunda

INFECCIONES DEL OÍDO

La mayor parte de las infecciones del oído afectan el conducto auditivo externo (otitis externa) o la porción media del oído (otitis media), en la cual se encuentran los huesecillos y están rodeadas por estructuras óseas y por la membrana timpánica. Los factores de importancia en la patogenia de la otitis externa incluyen traumatismo local, furunculosis, cuerpos extraños y humedad excesiva; esta última puede ocasionar maceración del epitelio auditivo externo ("oído de nadador"). En ocasiones la otitis externa ocurre como una

extensión de la infección del oído medio, con secreción purulenta a través de una membrana timpánica perforada.

La otitis externa se relaciona con traumatismo del conducto auditivo y humedad excesiva

La **trompa de Eustaquio** ventila el oído medio hacia la nasofaringe; dicha estructura parece desempeñar una función importante en la predisposición de los pacientes a la otitis media. La trompa realiza tres funciones: ventilación, protección y eliminación de secreciones a través de transporte mucociliar. Las infecciones virales de vías respiratorias altas o los trastornos alérgicos pueden causar inflamación y edema de la trompa de Eustaquio o de su orificio, lo que puede afectar las funciones de la trompa, de las cuales la más importante es la ventilación. Conforme se pierde la ventilación, el oxígeno se absorbe del aire en la cavidad del oído medio, produciendo presión negativa. Esta presión, a su vez, permite la entrada de bacterias potencialmente patógenas provenientes de la nasofaringe hacia el oído medio, y la incapacidad para eliminar estas secreciones puede ocasionar colonización e infección. Otros factores pueden comprometer la función de la trompa de Eustaquio, lo que incluye anomalías anatómicas como hipertrofia de tejidos o cicatrización alrededor del orificio, disfunción muscular relacionada con paladar hendido y falta de rigidez de la pared de la trompa. Esta última es común en la lactancia y en los primeros años de la infancia y mejora con la edad. Esto puede explicar en parte por qué ocurre otitis media más a menudo en lactantes de 6 a 18 meses de edad y más tarde disminuye en frecuencia conforme se establece la permeabilidad de la trompa de Eustaquio.

Las infecciones virales y las reacciones alérgicas predisponen a la otitis media

Los microorganismos penetran al oído medio a través de la trompa de Eustaquio

La incapacidad para eliminar secreciones ocasiona otitis media

MANIFESTACIONES

La **otitis externa** se caracteriza por inflamación del conducto auditivo con secreción purulenta; puede ser bastante dolorosa y la celulitis puede alcanzar estructuras adyacentes. Una forma común se asocia con la natación en aguas que pueden estar contaminadas por microorganismos gramnegativos aerobios, como las bacterias del género *Pseudomonas*. La otitis externa "maligna" se considera una forma más grave de la infección del conducto auditivo externo que puede progresar a invasión del cartílago y hueso adyacente, en ocasiones produciendo parálisis nerviosa y muerte. Se observa más a menudo en personas de edad avanzada con diabetes mellitus y en hospedadores con inmunodepresión de cualquier edad. *Pseudomonas aeruginosa* es la causa más común.

P. aeruginosa causa "oído de nadador" y otitis externa maligna

La otitis media se clasifica de manera arbitraria en aguda, crónica o serosa (secretora). La otitis media aguda casi siempre es causada por bacterias, y a menudo es una complicación de la enfermedad aguda de vías respiratorias altas de origen viral agudo. Son comunes manifestaciones como fiebre, irritabilidad y dolor agudo; la exploración otoscópica revela abombamiento de la membrana timpánica, reducción en la movilidad y pérdida de las referencias anatómicas habituales por la presencia de líquido y células inflamatorias bajo presión. En algunos casos, la membrana timpánica sufre inflamación aguda con aparición de ampollas en su superficie externa (miringitis). Si se trata de manera inadecuada, la infección puede progresar a abarcar estructuras adyacentes como las células de aire mastoides (mastoiditis) o puede producir perforación con drenaje espontáneo a través de la membrana timpánica. Las secuelas de la enfermedad aguda, supurativa, incluyen extensión hacia el sistema nervioso central (SNC) y septicemia.

La otitis media aguda suele ser de origen bacteriano

La extensión a estructuras más profundas ocasiona mastoiditis y en ocasiones afección del SNC

La otitis media crónica suele ser consecuencia de infecciones agudas que no se resolvieron de manera adecuada, ya sea por un tratamiento inadecuado en la fase aguda o por factores del hospedador que perpetúan el proceso inflamatorio (p. ej., disfunción continua de la trompa de Eustaquio causada por factores alérgicos o anatómicos, o bien por inmunodeficiencia). Las secuelas incluyen destrucción progresiva de las estructuras del oído medio y riesgo significativo de pérdida permanente de la audición. La otitis media serosa puede representar una forma crónica de otitis media o una inflamación relacionada con alergia. Tiende a ser crónica, causa déficit auditivo y se asocia con secreción viscosa, por lo común no purulenta, en el oído medio.

La otitis media crónica aparece después de infecciones agudas no resueltas

AGENTES CAUSALES COMUNES

Las causas más comunes de infección auditiva se listan en el **cuadro 59-2**. *S. pneumoniae* es la causa más común de otitis media aguda después de los tres primeros meses de vida, lo que explica 35 a 40% de todos los casos. *H. influenzae* también es una causa común, en particular en pacientes menores de cinco años de edad. La mayor parte de los aislados de *H. influenzae* del oído medio no son tipificables; por tanto, las vacunas contra las cepas de tipo b no reducirán de manera notable la incidencia de otitis media aguda. Los virus y *Mycoplasma* son causas poco comunes de otitis media aguda o crónica; sin embargo, predisponen a pacientes a la sobreinfección por bacterias.

S. pneumoniae es la causa más común

Las cepas de *H. influenzae* por lo común no son tipificables

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico se establece con base en la exploración clínica. Debe realizarse timpanometría en casos de probable otitis media para detectar la presencia de líquido en el oído medio y para valorar la función de la membrana timpánica. La causa específica de otitis media puede establecerse por cultivo del conducto auditivo afectado; sin embargo, debe tenerse en mente que la contaminación de la superficie y la flora cutánea normal puede ocasionar cultivos mixtos y que dichos resultados pueden ser motivo de confusión. En la otitis media, el método diagnóstico más preciso es la aspiración cuidadosa con una aguja estéril a través de la membrana timpánica después de la descontaminación del conducto auditivo externo. La tinción de Gram y el cultivo del líquido aspirado por tal método son muy fiables; sin embargo, este procedimiento por lo general se reserva para casos en los cuales los posibles agentes causales son extremadamente variados, como en lactantes pequeños cuando la respuesta clínica al tratamiento antimicrobiano habitual ha sido inadecuada. Los cultivos de las vías respiratorias, por ejemplo los de nasofaringe, no son un método fiable para proporcionar información con respecto a la causa de la infección.

Los cultivos del conducto auditivo externo a menudo causan confusión

CUADRO 59-2 Causas comunes de infección del oído

ENFERMEDAD	CAUSA
Otitis externa	Es común *Pseudomonas aeruginosa*; en ocasiones se encuentran bacterias de la especie *Proteus*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*; las bacterias que se encuentran en la otitis media también pueden recuperarse si el proceso patológico es secundario a una infección del oído medio con perforación y drenaje a través de la membrana timpánica; en ocasiones participan hongos como los del género *Aspergillus*
Otitis media aguda	
Menores de tres meses de edad	*Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo B, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y bacterias entéricas gramnegativas
Mayores de tres meses de edad	*S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son los más comunes; otros incluyen *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* y *S. aureus*
Otitis media crónica	Flora mixta en 40% de los casos cultivados. Microorganismos comunes incluyen *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y microorganismos anaerobios grampositivos y gramnegativos
Otitis media serosa	Igual que la otitis media crónica; sin embargo, la mayor parte de los derrames son estériles, con relativamente pocas células inflamatorias de etapa aguda

La aspiración del oído medio con cultivo de la secreción es un método fiable, pero que debe reservarse para los casos difíciles

No son de utilidad los cultivos de las vías respiratorias altas

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Excepto en casos graves, la otitis externa por lo común se trata con limpieza cuidadosa con soluciones tópicas. Casi siempre hay participación de bacterias gramnegativas y a menudo son susceptibles a un entorno ácido; con frecuencia son eficaces las soluciones óticas con pH bajo (3.0 o menos), como aquellas que contienen ácido acético al 0.25%. Se cuenta con varias preparaciones, muchas de las cuales también contienen antimicrobianos.

La otitis externa se trata con fármacos tópicos

La otitis media aguda a menudo mejora de manera espontánea sin tratamiento específico; sin embargo, si los síntomas persisten por dos días o más, se recomienda el inicio del tratamiento antimicrobiano y vigilancia cuidadosa para asegurar que la enfermedad se haya resuelto. El fármaco antimicrobiano a utilizar por lo general debe tener actividad empíricamente determinada contra los patógenos bacterianos más probables, porque la aspiración directa con fines diagnósticos suele ser innecesaria. En los casos habituales, estos patógenos serán *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Si hay presión excesiva con dolor intenso, el drenaje del exudado del oído medio por incisión cuidadosa de la membrana timpánica puede ser una medida necesaria. En pacientes con otitis media crónica o serosa, el tratamiento puede ser más difícil; a menudo es recomendable buscar la valoración por un otorrinolaringólogo para decidir si es necesario realizar procedimientos diagnósticos adicionales y para planificar medidas terapéuticas y tal vez quirúrgicas.

El tratamiento antimicrobiano para la otitis media se dirige a los agentes causales más comunes para el grupo de edad

Quizá sea necesario el drenaje

INFECCIÓN DE SENOS PARANASALES

Los senos paranasales (etmoidales, frontales, esfenoidal y maxilar) comunican con la cavidad nasal. En personas sanas, dichos senos son cavidades llenas de aire recubiertas por epitelio ciliado y en condiciones normales son estériles. Están subdesarrollados en etapas iniciales de la vida y, a diferencia de la otitis media, las infecciones de los senos paranasales son un problema poco común en la lactancia. La patogenia de la infección de los senos paranasales puede incluir varios factores, la mayor parte de los cuales actúan al producir obstrucción o edema de la abertura del seno paranasal, evitando el drenaje normal. En consecuencia, se desarrolla infección bacteriana e inflamación de la mucosa. Los factores predisponentes pueden ser: (1) locales, como infecciones de vías respiratorias altas que producen edema de los tejidos del antro, pólipos mucosos, desviación del tabique nasal, aumento de tamaño de las adenoides, tumores o cuerpos extraños en la cavidad nasal o (2) trastornos sistémicos, como alergias, fibrosis quística o inmunodeficiencia. En ocasiones puede surgir sinusitis maxilar por extensión de una infección dental.

Los factores que predisponen a la sinusitis incluyen obstrucción del drenaje o extensión de otros sitios

MANIFESTACIONES

Los signos y síntomas de infección de senos paranasales varían de acuerdo con los senos afectados y según si la enfermedad es aguda o crónica. En ocasiones hay fiebre. Además, puede observarse secreción nasal o retronasal, tos diurna que empeora durante la noche, aliento fétido, dolor sobre los senos afectados, cefalea y dolor a la percusión sobre el seno frontal o maxilar; todas éstas son características que aparecen en diferentes combinaciones y que sugieren el diagnóstico. Las complicaciones de la sinusitis pueden incluir la extensión directa de la infección a tejidos blandos cercanos, como la órbita y en ocasiones diseminarse por vía directa o vascular hacia el sistema nervioso central.

Es común la aparición de fiebre y dolor local en el área afectada

AGENTES CAUSALES HABITUALES

El **cuadro 59-3** resume las causas típicas de infecciones de senos paranasales. Los virus respiratorios son causas directas ocasionales, pero son más importantes como factores predisponentes que las infecciones bacterianas de senos inflamados y de sus orificios de abertura. En conjunto, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* no encapsulados explican

CUADRO 59-3 Causas comunes de infección de senos paranasales

ENFERMEDAD	CAUSA
Sinusitis aguda	*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son las causas más comunes; también pueden encontrarse *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis*
Sinusitis crónica	Los mismos que para sinusitis aguda; también bacterias entéricas gramnegativas y bacterias grampositivas y gramnegativas anaerobias; las infecciones mixtas por aerobios y anaerobios son relativamente comunes; pueden encontrarse hongos oportunistas en pacientes con inmunodepresión (p. ej., en personas con diabetes mellitus)

más de 60% de los casos de sinusitis aguda. Los hongos saprófitos, oportunistas, como *Mucor*, *Aspergillus* y *Rhizopus,* se observan cada vez más a menudo en individuos con inmunodepresión, como en personas que sufren diabetes mellitus grave o inmunodeficiencia. Existe una tendencia particular a la diseminación progresiva a tejidos adyacentes y al SNC y son muy difíciles de tratar.

Cada vez se encuentran más infecciones por hongos oportunistas en personas con inmunodepresión

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico se confirma por estudios radiográficos de los senos paranasales. Si se vuelve necesario conocer el agente infeccioso específico, debe obtenerse líquido directamente del seno afectado por punción con aguja de la pared del seno paranasal o por cateterismo del antro sinusal después de la descontaminación cuidadosa del sitio de entrada. Se realizan tinción de Gram y cultivos. Los cultivos del líquido de drenaje de los orificios antrales o de secreciones nasales son poco fiables por la contaminación con flora normal aerobia y anaerobia.

Son más precisos la tinción de Gram y el cultivo de líquido aspirado directamente de los senos paranasales

Son poco fiables los cultivos del líquido drenado a través de los orificios de los senos paranasales

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

En una sinusitis aguda no complicada, los antimicrobianos preferidos por lo común se utilizan con bases empíricas, basados en la causa bacteriana más probable y su susceptibilidad habitual. Las infecciones agudas, complicadas, graves y la sinusitis crónica a menudo requieren la valoración por un otorrinolaringólogo. En tales casos, a menudo es necesario tener cultivos directamente de los senos paranasales para elegir el antimicrobiano específico, para considerar la necesidad de procedimientos quirúrgicos para la eliminación adecuada del pus y del tejido inflamado y corregir la obstrucción anatómica que pudiera existir.

La elección de antimicrobianos suele realizarse de manera empírica en casos no complicados

Los cultivos directos pueden ser necesarios en casos crónicos, graves

CAPÍTULO 60

Infecciones dentales y periodontales

La caries dental, periodontitis y pérdida dental, así como otras secuelas, aparecen como consecuencia del desarrollo de la placa dental. La prevención e interrupción de la progresión de estas enfermedades dependen de la eliminación de la placa dental de la superficie de los dientes. Además de causar caries y periodontitis crónica, las bacterias de la placa dental participan en formas más agresivas de periodontitis y enfermedades periodontales necrosantes.

PLACA DENTAL

La placa dental es un depósito adherente que se forma en la superficie dental y que está compuesta casi en su totalidad por bacterias derivadas de la flora normal de la boca. Desde el punto de vista de patogenia microbiana, la placa dental es la biopelícula más prevalente y más densa en el ser humano (**figura 60-1**). La biopelícula se forma en primer lugar en relación con la película dental, una cubierta orgánica fisiológica y delgada de la superficie dental mineralizada compuesta de proteínas y glucoproteínas derivadas de la saliva y de otras secreciones bucales. Conforme avanza la biopelícula, lo hace en relación con la película dental de la porción no mineralizada del diente mismo. La formación de la placa dental tiene lugar en etapas y en capas a dos niveles. El primero es la ubicación anatómica de la placa con relación a la línea gingival. La placa más inicial es supragingival y más tarde se extiende hacia la placa subgingival. El segundo nivel es la formación de capas en la placa y se requiere a las bacterias involucradas y los mecanismos necesarios para la unión de bacteria/película y bacteria/bacteria.

La placa dental es una biopelícula bacteriana
La placa se forma en etapas

La placa supragingival inicial está constituida principalmente por bacterias grampositivas utilizando interacciones iónicas hidrófobas específicas, así como estructuras de superficie similares a la lectina (unión a carbohidratos) para adherirse a la película y una con otra. El prototipo de colonizador inicial es *Streptococcus sanguis*, pero también están presentes otros estreptococos (*S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius, S. oralis, S. gordonii*), lactobacilos y *Actinomyces*. Si los colonizadores iniciales no son alterados, aparecen colonizadores tardíos en la biopelícula en un lapso de 2 a 4 días. Son principalmente bacterias anaerobias gramnegativas, lo que incluye espiroquetas anaerobias. Entre éstas se encuentran *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Treponema denticola* y otras bacterias del género *Actinomyces*. Dichas bacterias utilizan mecanismos similares para unirse a los colonizadores iniciales y para unirse unas con otras; lo anterior da origen a una biopelícula muy compleja en la cual la coagregación involucra estructuras que las bacterias traen con ellas (lectinas), autoinducción y nuevas actividades metabólicas. Un ejemplo de estas últimas es la formación de polímeros de glucanos extracelulares, que actúan como cemento para mantener unida la placa. La biopelícula también acelera las relaciones reguladoras de nutrientes y en crecimiento entre sus integrantes y proporciona una cubierta contra el ambiente. En conjunto, hay casi 300 a 400 especies bacterianas presentes en una placa dental madura. La estructura de las bacterias involucradas se muestra en la figura 60-1, y en la **figura 60-2** se observa su aspecto macroscópico y microscópico. ::: Autoinducción, pág. 471

La unión de bacterias a la película dental inicia la colonización
Difieren los colonizadores en etapas tempranas y avanzadas
Los mecanismos de adhesión crean una biopelícula

La placa dental podría cubrir la superficie dental de manera uniforme, pero es eliminada por medios físicos durante la masticación y otras actividades con la boca. De manera característica, la placa permanece en las áreas en las que no ocurre autolimpieza en los dientes, como fisuras y depresiones, sobre los bordes de la encía y entre los dientes. Por esta razón, las enfermedades relacionadas con la placa dental (caries, gingivitis, periodontitis) ocurren más a menudo y con mayor gravedad en estas ubicaciones. La placa subgingival se extiende por debajo de la línea de la encía hasta el surco que rodea el diente y a las cavidades periodontales, que son extensiones patológicas del surco. Esta placa tiene una capa adherente delgada unida a la superficie dental y una zona bacteriana no adherente entre ésta y entre las células epiteliales que recubren el surco. La placa supragingival carece de tal zona no adherente. La composición de las bacterias de la placa subgingival se modifica hacia bacterias anaerobias gramnegativas y espiroquetas. Además de estos colonizadores tardíos, mencionados antes, también puede incluir miembros de los géneros *Campylobacter*, *Capnocytophagia* y *Eikenella*.

La placa se acumula en áreas donde no ocurre autolimpieza
La placa subgingival difiere en cuanto a la composición de las bacterias

Los microorganismos causales de caries dental y de periodontitis crónica parecen encontrarse en la placa dental y, por tanto, un método básico para mantener la cavidad bucal sana es la práctica regular de la eliminación casera de la placa. La placa dental no pue-

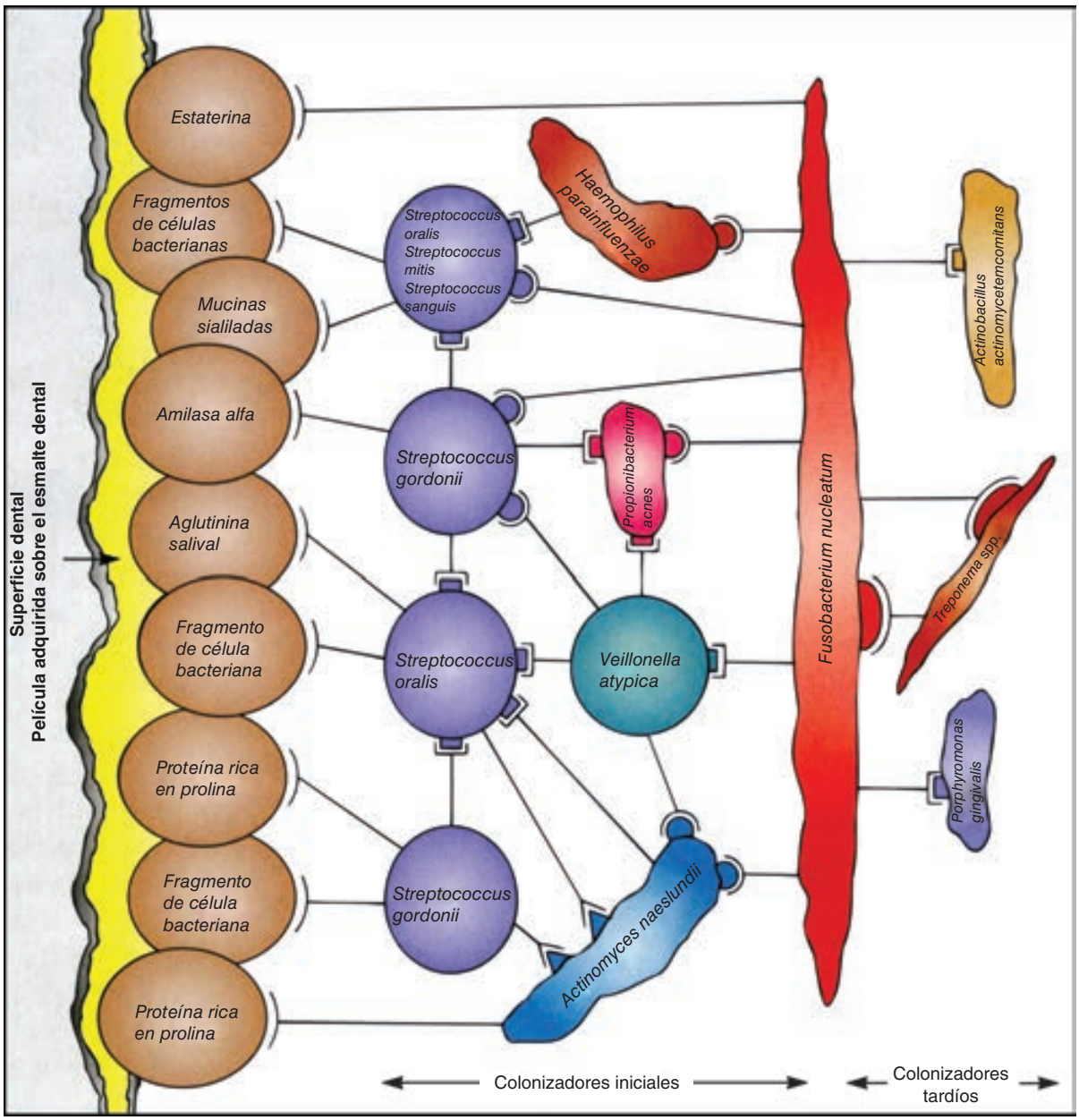
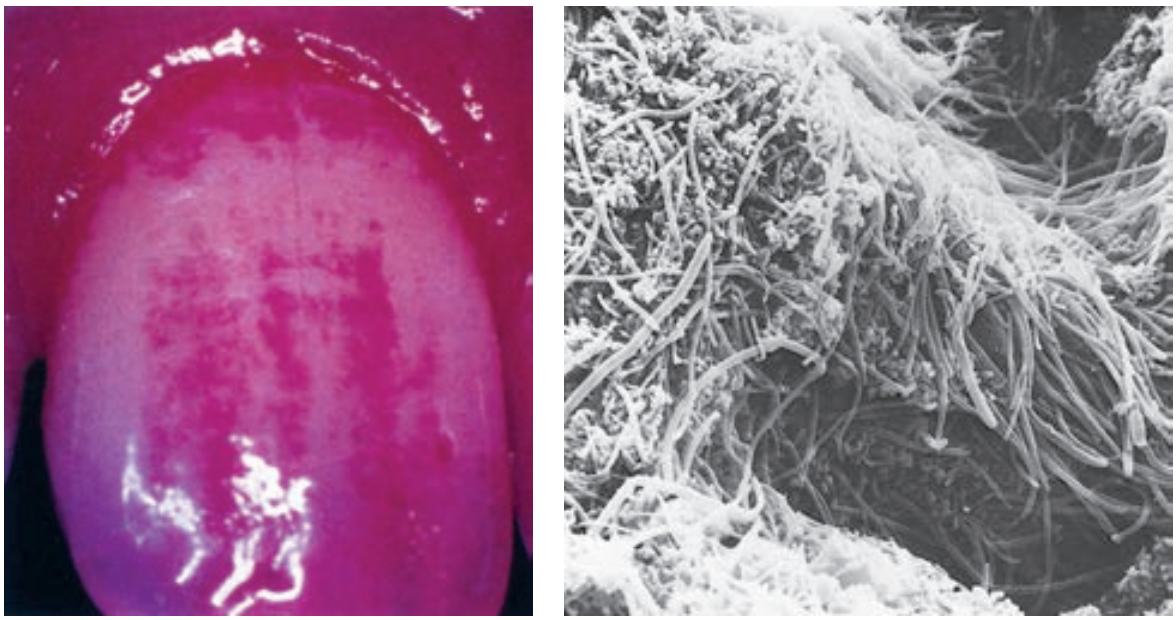


FIGURA 60-1. Biopelícula de la placa dental. Se muestran las etapas en la formación de la biopelícula bacteriana conocida como placa dental. Los colonizadores iniciales se unen al esmalte y los colonizadores tardíos se unen a las otras bacterias. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

de retirarse de manera eficaz de los dientes solamente por medios químicos o enzimáticos y no está justificado el uso de antibióticos para la inhibición profiláctica de la formación de placa, aunque los pacientes que reciben tratamiento con antibióticos a largo plazo por otros motivos médicos tienen baja incidencia de caries y enfermedad periodontal. Las sustancias antisépticas que se unen a la superficie dental y que inhiben la formación de placa, como las bisbiguanidas, clorhexidina y alexidina, han sido eficaces para reducir la placa, la caries e inflamación gingival. Puede utilizarse una preparación comercial que contiene clorhexidina al 0.12% para controlar la placa dental y sus enfermedades asociadas. La pasta dental y los aditivos en enjuague bucal, como compuestos fenólicos, aceites esenciales, triclosán, fluoruros, extractos herbales, así como los compuestos de amonio cuaternario, han mostrado cierta capacidad para reducir la formación de placa. El uso de estas sustancias debe acompañarse de un cepillado dental adecuado, uso de hilo dental y limpieza profesional periódica para asegurar la prevención eficaz de las enfermedades.

La eliminación de la placa es un elemento fundamental de higiene bucal

Pueden utilizarse compuestos químicos junto con el cepillado y uso de hilo dental



A B

FIGURA 60-2. Placa dental. A. Las tabletas indicadoras contienen colorantes vegetales que tiñen con intensidad la placa acumulada en la unión dental y en la encía. **B.** Micrografía electrónica de la placa supragingival. (A. Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008. Figura 38-30a. B. Cortesía del Dr. W. Fischlweiger y Dr. Dale Birdsell.)

CARIES DENTAL

La caries dental es la destrucción progresiva de los tejidos mineralizados del diente, sobre todo causada por productos ácidos del metabolismo glucolítico, cuando las bacterias de la placa se alimentan con el sustrato apropiado. La característica básica de las lesiones cariosas es que progresan desde adentro de la superficie del diente, ya sea en la corona cubierta de esmalte o en el cemento de una raíz expuesta, afectan la dentina y finalmente la pulpa del diente (**figuras 60-3** y **60-4**). Desde ahí, la infección puede extenderse hacia los tejidos periodontales en el vértice o vértices de la raíz.

Las caries producen placa bacteriana

Las bases microbianas de la caries dental se han establecido con base en trabajos, en primer lugar realizados con *Lactobacillus acidophilus* y más tarde con *Streptococcus mutans*. Aunque este último se considera el microorganismo dominante para el inicio de la caries, múltiples miembros de la biopelícula participan en la evolución de las lesiones; éstos incluyen otros estreptococos (*S. salivarius, S. sanguis, S. sobrinus*), lactobacilos (*L. acidophilus, L. casei*) y actinomicetos (*A. viscosus* y *A. naeslundii*). Los productos ácidos producidos por la interacción de *S. mutans* con múltiples especies en la biopelícula son la causa subyacente de la caries dental.

Las bacterias de la biopelícula producen ácidos

S. mutans es el más cariógeno

Los monosacáridos y disacáridos de la dieta, como la glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa y maltosa, proporcionan un sustrato apropiado para la glucólisis bacteriana y producción de ácidos, lo que ocasiona desmineralización dental. Una posible característica de *S. mutans* es su capacidad para metabolizar sacarosa de manera más eficiente que otras bacterias de la cavidad bucal. Los carbohidratos ingeridos penetran la placa dental y son absorbidos por las bacterias y más tarde son metabolizados con tanta rapidez que se acumulan ácidos orgánicos, lo que causa disminución del pH de la placa a cifras suficientes para reaccionar con la hidroxiapatita del esmalte, dando origen a desmineralización con la producción de calcio y fosfato solubles. La producción de ácido y la disminución del pH se mantienen hasta que se agota el sustrato. Los alimentos con alto contenido de azúcar, en particular de sacarosa, se adhieren a los dientes y tienen tiempos de eliminación más prolongados y son más cariógenos que los alimentos con menos capacidad de retención como los líquidos azucarados. Una vez que se ha agotado el sustrato, el pH de la placa regresa con lentitud a un pH más neutro de reposo y ocurre cierta recuperación. Esto establece un ciclo de desmineralización-remineralización que depende del suministro de carbohidratos en la dieta. Con el consumo repetido de alimentos entre comidas, el pH de la placa puede nunca regresar a lo normal y predomina la desmineralización.

La desmineralización ocurre por producción de ácidos por los carbohidratos contenidos en la dieta

La producción de ácido se facilita por el consumo de carbohidratos adherentes

Desmineralización-remineralización relacionada con el consumo de alimentos entre comidas

Un factor adicional con la sacarosa es que también se utiliza para la síntesis de poliglucanos extracelulares como dextranos y levanos por transferasas en la superficie celular bacteriana. Esta producción de poliglucanos por *S. mutans* contribuye a la agregación y acumulación de microorganismos en la superficie dental. Los poliglucanos extracelulares pueden incrementar la cariogénesis al actuar como una forma de almacenamiento extracelular de sustrato. Ciertos microorganismos sintetizan poliglucanos extracelulares cuando disponen de sacarosa, pero más tarde se degradan en monosacáridos

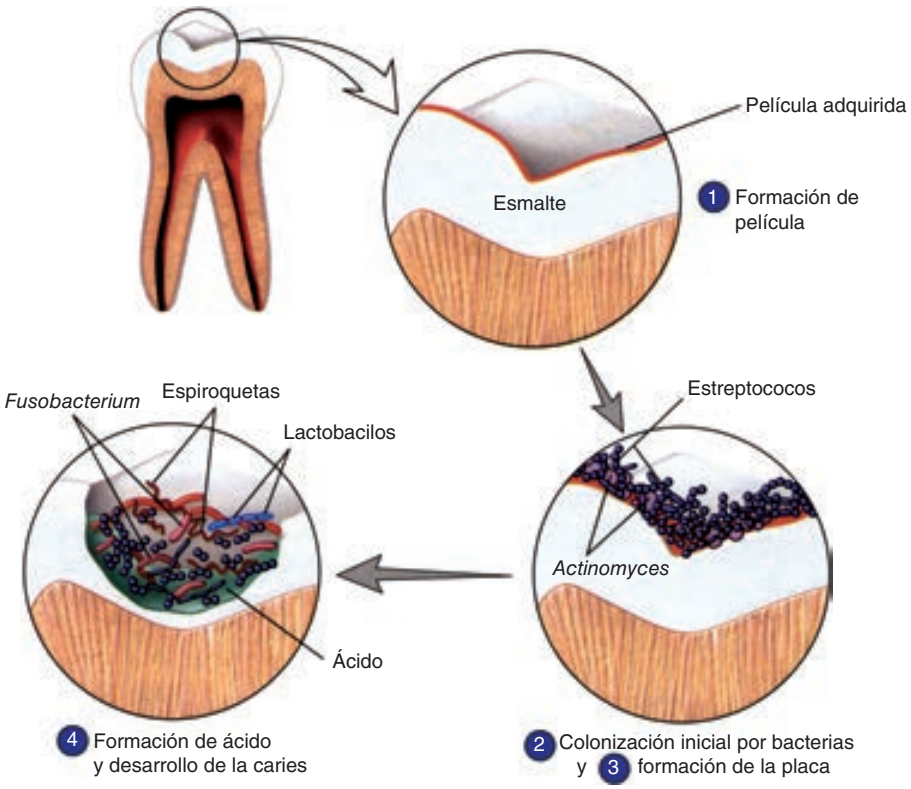


FIGURA 60-3. Cariogénesis. Aspecto microscópico de la película y formación de la placa, acidificación y destrucción del esmalte dental. (Reproducida con autorización de Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds.). *Prescott's Principles of Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.)

para utilizarse en la glucólisis cuando se agotan los carbohidratos en la dieta. Algunas bacterias bucales también utilizan monosacáridos de la dieta y disacáridos para formar glucógeno, el cual almacenan en el interior de las células y lo utilizan para la glucólisis después de que se ha agotado el sustrato; así, el periodo de producción de ácido se prolonga y se incrementa la cariogenicidad de los microorganismos. Estos microorganismos pueden prolongar la producción de ácido después del tiempo de eliminación del sustrato.

Los poliglucanos extracelulares de la sacarosa son importantes en la adherencia y en el almacenamiento de carbohidratos

La producción de ácido se prolonga por las reservas intracelulares de glucógeno

Las complicaciones más comunes de la caries dental son la extensión de la infección a la cavidad de la pulpa dental (pulpitis), necrosis de la pulpa y extensión de la infección a través de los conductos de las raíces hacia la región periapical del ligamento periodontal. La afección periapical puede tomar la forma de inflamación aguda (absceso periapical), una inflamación crónica no supurativa (granuloma periapical) o una lesión supurativa crónica que puede drenar hacia la boca o hacia la cara a través de un seno. Puede formarse un quiste en el interior de una lesión crónica no supurativa como consecuencia de la estimulación inflamatoria de los restos epiteliales que se encuentran normalmente en el ligamento periodontal. Si el agente infeccioso es lo suficientemente virulento o la resistencia del hospedador es baja, la infección puede diseminarse hacia el hueso alveolar (osteomielitis) o a los planos aponeuróticos de cabeza y cuello (celulitis). También puede ascender a lo largo de los conductos venosos para causar tromboflebitis séptica. La mayor parte de las lesiones cariosas constituyen una infección mixta por el tiempo en el que se han desarrollado las cavidades y, por tanto, no

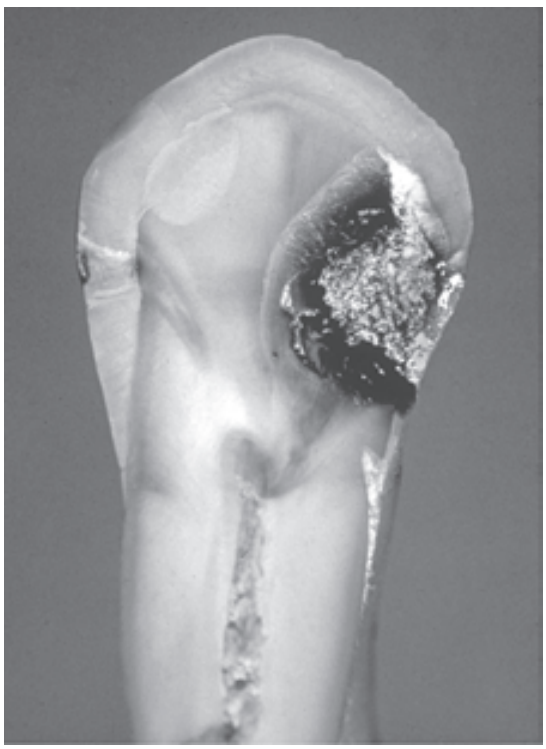


FIGURA 60-4. Diente humano semicortado que muestra lesión cariosa avanzada en el borde derecho de la corona y una lesión mucho más pequeña en el lado izquierdo. Observe la progresión de la lesión a través del esmalte y dentina, apuntando hacia la cavidad de la pulpa en el centro del diente.

es de sorprender que la mayor parte de las infecciones bucales sean consecuencia de extensiones de lesiones cariosas mixtas y que con frecuencia incluyen microorganismos anaerobios.

La extensión a la pulpa y ubicaciones periapicales complica las infecciones

Las complicaciones graves incluyen diseminación a hueso o aponeurosis locales

La caries dental es la causa aislada principal de pérdida dental en niños y adultos jóvenes. El inicio puede ocurrir poco después de la erupción dental. Las primeras lesiones cariosas por lo común ocurren en huecos o fisuras en las superficies de masticación de los molares temporales y son consecuencia de la actividad metabólica de la placa dental que se forma en estos sitios. En etapas posteriores de la infancia, se incrementa la incidencia de lesiones cariosas en las superficies lisas de los dientes; estas lesiones por lo común se encuentran entre los dientes. Los factores que participan en la formación de una lesión cariosa son: (1) un hospedador o dientes susceptibles, (2) microflora apropiada sobre el diente y (3) un sustrato a partir del cual la placa bacteriana pueda producir ácidos orgánicos que induzcan la desmineralización dental.

Es la principal causa de pérdida dental en niños y adultos jóvenes

Se requiere de microflora y sustratos adecuados para la producción de ácidos orgánicos

Las piezas dentales con erupción reciente son las más susceptibles al proceso carioso. Incrementa su capacidad de protección contra la enfermedad durante el primer año de vida y mediante un proceso de maduración poseruptiva, que al parecer puede atribuirse a la mejora en la calidad del mineral superficial en el diente. La saliva proporciona protección contra la caries, y los pacientes con resequedad bucal (xerostomía) sufren de altas tasas de caries a menos que se tomen medidas apropiadas. Además de la limpieza mecánica y la dilución por la acción de la saliva, así como por su capacidad amortiguadora, las glándulas salivales también secretan varios productos antibacterianos. Se sabe que la saliva contiene lisozimas, una sialoperoxidasa dependiente de tiocianato e inmunoglobulinas, principalmente IgA secretora. Se desconoce la importancia individual de estos factores antibacterianos, pero es evidente que participan en cierta medida para determinar la ecología de la microflora bucal.

La saliva protege por limpieza mecánica y por múltiples acciones químicas

La administración apropiada de fluoruro, ya sea por vía sistémica o tópica, reduce de manera espectacular la incidencia de caries (reducción de 50 a 60% por fluoración del agua, 35 a 40% por aplicación tópica). En el caso de la administración sistémica de flúor, el efecto protector parece ser consecuencia de la incorporación de iones fluoruro en sustitución de los iones hidroxilo en la hidroxiapatita durante la formación dental, dando origen a una fase mineral más perfecta y más resistente a los ácidos en la estructura dental. Al parecer la aplicación tópica de fluoruro obtiene el mismo resultado en la superficie dental por la disolución inicial de algunas moléculas de hidroxiapatita, seguido por la cristalización de apatita, que incorpora iones fluoruro en su estructura. Otro modo de acción importante, mediante la inhibición de la desmineralización y el fomento de la remineralización de lesiones cariosas incipientes por iones fluoruro en la cavidad bucal, se ha propuesto en fechas más recientes como un mecanismo del fluoruro importante contra la caries y quizá sea más importante que los otros mecanismos propuestos. En cualquier caso, la aplicación de fluoruro constituye el método más eficaz conocido para hacer a los dientes más resistentes al proceso carioso.

El fluoruro produce una fase mineral más resistente en el diente

PERIODONTITIS CRÓNICA

La enfermedad periodontal inducida por la placa incluye dos entidades patológicas separadas: gingivitis y periodontitis crónica. Al parecer estas enfermedades están relacionadas, porque la gingivitis, aunque es un trastorno reversible, parece ser la etapa inicial de la periodontitis crónica en individuos susceptibles. Se emplea el término **gingivitis** cuando el trastorno inflamatorio se limita al borde de la encía y no ha iniciado la reabsorción ósea alrededor del cuello dental. Se desarrolla gingivitis en dos semanas en individuos que no llevan a cabo una limpieza dental adecuada. El término **periodontitis crónica** se utiliza para indicar una etapa de la enfermedad periodontal crónica en la cual hay pérdida progresiva del sostén dental por resorción del hueso alveolar y de los ligamentos periodontales. La periodontitis también ocasiona absceso periodontal cuando el estado inflamatorio crónico alrededor de la base dental se vuelve agudo y se encuentra en ubicaciones específicas.

Causa destrucción de los tejidos de sostén

La gingivitis y la periodontitis crónica son causadas por bacterias en la placa dental que se encuentran en estrecha proximidad con la base dental y con el tejido gingival marginal. Así, la placa subgingival que se encuentra en el surco gingival o en el surco que rodea la base dental parece alojar los agentes causales. Las características histopatológicas de la gingivitis son infiltrado inflamatorio de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas en el tejido conjuntivo que se encuentra inmediatamente adyacente al epitelio que recubre el surco gingival y al que están unidos los dientes. Se pierde la colágena o colágeno del tejido conjuntivo inflamado. No parece observarse invasión directa de los tejidos gingivales por las grandes cantidades de bacterias intactas, al menos en etapas iniciales de la enfermedad.

La placa subgingival causa pérdida de colágena

Todas las formas de periodontitis son infecciones polimicrobianas que incluyen sobre todo bacterias anaerobias en una forma muy similar a la descrita para otros anaerobios en el capítulo 29. Los microorganismos involucrados se derivan de flora anaerobia gramnegativa predominante en la placa subgingival (véase texto previo), sobre todo por *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*. De la misma forma en que las interacciones entre bacterias determinan el comportamiento de la placa, se ha observado que cuando estos dos microorganismos proliferan en conjunto, presentan alimentación cruzada y estimulación de su proliferación. Este tipo de sinergismo entre *P. gingivalis, T. denticola* y otras bacterias de la placa parece acelerar la progresión de la gingivitis a periodontitis crónica. Se ha demostrado que algunos de estos microorganismos producen factores de virulencia similares a los relacionados con otros patógenos bacterianos invasores. *T. denticola* es capaz de unirse a factores técnicos que interfieren con el depósito de complemento y *P. gingivalis* es un productor potente de proteasas extracelulares. La primera facilita la supervivencia en los tejidos y la última la lesión de dichos tejidos.

Infección anaerobia polimicrobiana de la placa subgingival

La interacción sinergista facilita la proliferación

Los factores de virulencia causan enfermedad

A B

FIGURA 60-5. Periodontitis. A. Encía normal. **B.** Enfermedad periodontal con placa, cambios inflamatorios, hemorragia y acortamiento de la encía entre los dientes. (Reproducida con autorización de Nester EW, Anderson DG, Roberts CE Jr, Nester MT. *Microbiology: A Human Perspective*, 6a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2008.)

La **periodontitis crónica** es la principal causante de pérdida dental en personas con edades entre 35 a 40 años. Esta enfermedad progresa con lentitud y da origen a la destrucción progresiva de los tejidos de sostén de los dientes (ligamento periodontal y hueso alveolar) desde los bordes de la encía hacia los vértices de las raíces dentales. La progresión puede ocurrir como una serie de episodios agudos separados por periodos de inactividad de duración indeterminada. Las formas más agresivas de periodontitis ocasionan pérdida más rápida de los tejidos de sostén dental. Los tipos agresivos de la enfermedad, conocidos como periodontitis agresiva, ocurren en adolescentes y la periodontitis agresiva generalizada ocurre en adultos jóvenes. Existe cierta evidencia de que los agentes causales pueden diferir en esta forma de periodontitis. Un bacilo gramnegativo pequeño, capnófilo (que requiere dióxido de carbono), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, ha sido identificado con base en estudios de la flora de los sitios enfermos. Un factor de virulencia que se encuentra en estas cepas de *A. actinomycetemcomitans* que se ha asociado con esta enfermedad es la producción de leucotoxinas por las bacterias.

La periodontitis crónica causa pérdida dental

La periodontitis juvenil aguda se asocia con *Actinobacillus*

Conforme progresa la enfermedad, puede alcanzarse un punto en el cual el hueso alveolar que rodea la base del diente sufre resorción; este trastorno ya no se denomina gingivitis, sino periodontitis. Con la resorción ósea, se pierde la fijación del ligamento periodontal, se profundiza el surco gingival y se forma una cavidad periodontal. La periodontitis no se considera una enfermedad reversible porque no se regenera el hueso alveolar perdido ni el ligamento periodontal al interrumpirse la inflamación, incluso aunque se detenga la progresión adicional. Si no se controla, la reabsorción ósea progresará hasta el aflojamiento de las piezas dentales, las cuales finalmente se desprenderán. En la **figura 60-5** se muestra un caso de periodontitis crónica avanzada. En ocasiones el cuello de la cavidad periodontal se cierra, hay proliferación bacteriana, lo que causa una respuesta inflamatoria aguda en la cavidad ocluida y se forma un absceso periodontal. Esta exacerbación aguda requiere drenaje en la misma forma que un absceso en cualquier otro sitio para que el paciente obtenga alivio sintomático.

Con la evolución continua, se desarrolla periodontitis y resorción ósea

Puede aparecer absceso periodontal

ENFERMEDADES PERIODONTALES NECROSANTES

La gingivitis ulcerosa necrosante (también denominada gingivitis ulcerosa necrosante aguda, infección de Vincent o boca de las trincheras) y la periodontitis ulcerosa necrosante constituyen un espectro de enfermedad inflamatoria aguda que inicia con la destrucción limitada de los tejidos blandos (gingivitis) y que se extiende hasta la destrucción del hueso alveolar y ligamento periodontal (periodontitis). Este espectro de enfermedad es diferente del que se observa en la gingivitis-periodontitis crónica. Tiene inicio agudo, con frecuencia relacionado con periodos de tensión emocional y mala higiene bucal. La rápida ulceración de las regiones interdentales de la encía ocasiona destrucción de las papilas interdentales. El trastorno inflamatorio al inicio se limita a los tejidos gingivales, pero puede extenderse con rapidez hacia la resorción ósea patológica. A diferencia de la gingivitis y periodontitis crónica, la enfermedad periodontal necrosante aguda es dolorosa. Conforme se destruye el epitelio de la cavidad bucal, las bacterias causales se ponen en contacto directo con los tejidos subyacentes y los pueden invadir. Se ha asociado esta enfermedad a bacterias fusiformes y espiroquetas; así, se ha utilizado el término **enfermedad por fusoespiroquetas** para describir esta infección, que también puede manifestarse como ulceración en otras áreas de la faringe o de la cavidad bucal. *Prevotella intermedia* también se ha encontrado en altas cantidades en las lesiones. Los estudios morfológicos han mostrado que las espiroquetas en realidad parecen invadir los tejidos. La enfermedad puede tratarse con antibióticos sistémicos y antimicrobianos tópicos para el alivio inmediato de los síntomas, pero la resolución depende de una limpieza profesional amplia de los dientes y el inicio de cuidado bucal apropiado en el hogar

Inicio agudo con lesiones ulcerosas dolorosas

La causa incluye fusoespiroquetas junto con otros anaerobios

CAPÍTULO 61

Infecciones de vías respiratorias

Se calcula que en todo el mundo 3 a 5 millones de niños fallecerán cada año como consecuencia de enfermedades agudas de las vías respiratorias. La morbilidad por infecciones respiratorias constituye el problema más común en seres humanos. En este capítulo se revisan los tipos de enfermedad en el contexto de los sitios donde se expresan las principales manifestaciones clínicas de afección: enfermedad de vías respiratorias altas, medias y bajas. Existe una superposición considerable por la contigüidad de las estructuras afectadas, pero aún así la clasificación es útil para resaltar las diferencias etiológicas.

INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

Las infecciones de vías respiratorias altas por lo común incluyen la cavidad nasal y la faringe; en su mayor parte (más de 80% de los casos) son causadas por virus. Al igual que las enfermedades de vías respiratorias medias y bajas, las enfermedades del aparato respiratorio superior se denominan con base en los sitios anatómicos más afectados. La **rinitis** (o coriza) implica la inflamación de la mucosa nasal, la **faringitis** denota la infección faríngea y el término **amigdalitis** indica afección inflamatoria de las amígdalas. Por la estrecha proximidad de estas estructuras una con otra, las infecciones pueden afectar de manera simultánea dos o más sitios (p. ej., rinofaringitis o faringoamigdalitis).

La mayor parte de infecciones de vías respiratorias altas son causadas por virus

Otras infecciones a considerar incluyen absceso periamigdalino, absceso retroamigdalino y absceso retrofaríngeo; éstas son consecuencia de la invasión directa de la mucosa y de tejidos más profundos para dar origen a inflamación y formación de abscesos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La rinitis es la manifestación más común del resfriado común. Se caracteriza por fiebre variable, edema inflamatorio de la mucosa nasal y aumento en la producción de secreciones mucosas. El resultado neto son grados variables de obstrucción nasal; la secreción nasal puede ser clara y acuosa al inicio de la enfermedad, tornándose más viscosa y en ocasiones purulenta conforme la infección progresa después de 5 a 10 días.

El resfriado común se caracteriza por rinitis

La faringitis y amigdalitis se relacionan con dolor faríngeo y con la aparición de eritema e hinchazón de los tejidos afectados. Puede haber exudados, que consisten sobre todo en células inflamatorias en la mucosa suprayacente y hemorragias petequiales; estas últimas pueden observarse en infecciones virales, pero tienden a ser más prominentes en infecciones bacterianas. Las infecciones virales, en particular por herpes simple, también pueden conducir a la formación de vesículas en las mucosas, que con rapidez se rompen para dar origen a úlceras. La candidiasis faríngea puede ocasionar erosión de la mucosa por debajo de las placas de "algodoncillo". En raras ocasiones, la inflamación local puede ser lo suficientemente grave para producir **seudomembranas** que consisten en tejido necrótico, células inflamatorias y bacterias. Este dato es en particular común en la difteria faríngea, pero puede observarse en infecciones por fusoespiroquetas (angina de Vincent) y en ocasiones en mononucleosis infecciosa. En la amigdalitis aguda o faringitis de cualquier causa también es común la diseminación regional de agentes infecciosos con inflamación e hinchazón de los ganglios linfáticos de la cadena cervical anterior.

Los exudados inflamatorios y hemorragias son más comunes en infecciones bacterianas

Las vesículas y lesiones ulceradas son más frecuentes en enfermedades virales

Seudomembranas faríngeas en la difteria

Los abscesos periamigdalinos o retroamigdalinos son complicaciones habituales de la amigdalitis. Se manifiestan por dolor local, y la exploración de la faringe muestra asimetría amigdalina con el desplazamiento de una amígdala hacia la línea media por la presencia del absceso. Esta infección es más común en niños mayores de cinco años de edad y en adultos jóvenes. Si no se trata de manera apropiada, el absceso puede diseminarse a estructuras adyacentes. Puede afectar el sistema venoso yugular, causar erosión hacia la arteria carótida y producir hemorragia aguda o rotura hacia la faringe con neumonía grave por aspiración.

La asimetría amigdalina es un signo de absceso periamigdalino

Los abscesos retrofaríngeos o faríngeos bilaterales ocurren más a menudo en lactantes y niños menores de cinco años de edad. Pueden ser consecuencia de faringitis o de perforación accidental de la pared faríngea por un cuerpo extraño. La infección se caracteriza por dolor, incapacidad para deglutir y, si se desplaza la pared faríngea en sentido anterior cerca del paladar, cambios en la fonación (lenguaje nasal). El cuello puede mantenerse en extensión para alivio del dolor y mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. La exploración de la faringe por lo común revela protrusión anterior de la pared faríngea; si este dato no es evidente, la radiografía lateral de cuello puede mostrar ensanchamiento del espacio entre la columna cervical y la pared

CUADRO 61-1 Principales causas infecciosas de enfermedades de vías respiratorias altas

ENFERMEDAD	VIRUS	BACTERIAS Y HONGOS
Rinitis	Rinovirus, adenovirus, coronavirus, virus de parainfluenza, virus de la influenza, virus sincitial respiratorio, algunos virus Coxsackie A	Poco común
Faringitis o amigdalitis	Adenovirus, virus de la parainfluenza, virus de la influenza, rinovirus, virus Coxsackie A o B, virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr	Estreptococos del grupo A, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*
Absceso periamigdalino o retrofaríngeo	Ninguno	Estreptococos del grupo A (el más común), anaerobios en la cavidad bucal como bacterias del género *Fusobacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* (por lo común en lactantes)

faríngea posterior. Las complicaciones de tales abscesos son básicamente las mismas que las descritas para el absceso periamigdalino. Además, el proceso supurativo puede extenderse en sentido posterior hacia la columna cervical para producir osteomielitis, o bien en sentido inferior para provocar mediastinitis aguda.

Los abscesos retrofaríngeos causan protrusión anterior de la pared faríngea

En el hospedador con inmunodepresión, pueden acentuarse todas las diversas formas de estomatitis y faringitis antes descritas. La leucemia, agranulocitosis, colitis ulcerosa crónica, inmunodeficiencia congénita o adquirida (p. ej., SIDA) y el tratamiento con fármacos inmunodepresores o citotóxicos a menudo se asocian con tales lesiones. En ocasiones ocurre daño marcado de los tejidos de la mucosa, lo que proporciona la vía de entrada hacia estructuras más profundas y más tarde hacia la circulación sistémica, creando el riesgo de septicemia por bacterias o por hongos. Por el contrario, las lesiones bucales pueden ser resultado de la diseminación de infecciones a partir de sitios distantes. Algunos ejemplos incluyen la histoplasmosis diseminada y la septicemia causada por bacterias del género *Pseudomonas*.

Las lesiones bucales y faríngeas se hacen más evidentes en hospedadores con inmunodepresión

Pueden ser la vía de entrada para infecciones sistémicas

AGENTES CAUSALES COMUNES

El **cuadro 61-1** lista las causas más comunes de infecciones de vías respiratorias altas y estomatitis. Predominan las infecciones virales. La causa bacteriana más común es el estreptococo del grupo A (GAS, *group A streptococcus*). *Corynebacterium diphtheriae*, aunque poco común en EUA, es un patógeno importante que continúa causando infección en muchos otros países y que no debe ser pasado por alto, en particular si los datos clínicos y epidemiológicos (estado de inmunización) sugieren la posibilidad de infección por esta bacteria. *Neisseria gonorrhoeae* se ha aislado de adultos con faringitis sintomática en quienes no puede demostrarse otro agente causal y se considera un patógeno faríngeo que suele transmitirse por contacto bucal-genital. En ocasiones se ha implicado a otras bacterias como causas de faringitis aguda (p. ej., *Corynebacterium ulcerans, Francisella tularensis*, y estreptococos de los grupos B, C y G). Se mencionan como referencia, pero no se buscan de manera sistemática con excepción de circunstancias poco comunes.

Predominan las infecciones virales

Streptococcus pyogenes y *C. diphtheriae* son patógenos bacterianos

Puede ocurrir faringitis gonocócica con el contacto bucal-genital

En pacientes con rinitis purulenta, debe considerarse la sinusitis en el diagnóstico diferencial. La secreción purulenta unilateral y fétida sugiere la presencia de cuerpo extraño nasal. ::: Sinusitis, pág. 686

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS GENERALES

Los virus son la causa más común de infecciones de vías respiratorias altas y por lo general no son susceptibles al tratamiento específico; los exámenes de laboratorio para infecciones virales suelen reservarse para la investigación de brotes epidémicos o cuando la enfermedad parece inusualmente grave o atípica.

El método diagnóstico principal en la faringitis y amigdalitis consiste en establecer si existe una causa bacteriana que requiera de tratamiento específico. El único método fiable es obtener un exudado faríngeo para cultivo, teniendo cuidado de tomar muestra de las amígdalas y de la faringe posterior, así como incluir cualquier material purulento de las áreas inflamadas. Los cultivos por lo general se realizan sólo para detectar la presencia o ausencia de GAS. Las pruebas directas para antígenos con el fin de detectar con rapidez antígenos de estreptococo del grupo A en muestras faríngeas han ganado aceptación en años recientes. Estas pruebas son rápidas y muy específicas cuando son positivas, pero su sensibilidad es cercana a 90%. Esto significa que un resultado positivo puede aceptarse sin la realización de cultivos, pero un resultado negativo debe confirmarse con cultivos antes de interrumpir el tratamiento.

El método consiste en establecer si existe una causa bacteriana por medio de cultivo

Los métodos de detección directa generalmente tienen resultados negativos falsos

Para el diagnóstico de laboratorio de difteria o gonorrea faríngea, la sospecha clínica debe indicar qué métodos específicos de cultivo debe realizar el laboratorio para la búsqueda de *C. diphtheriae* o *N. gonorrhoeae*. En muestras de individuos sanos y en ciertas infecciones a menudo se encuentran hongos del género *Candida*, fusoespiroquetas, *Pseudomonas* y otros microorganismos gramnegativos. Su importancia probable en la patogenia en asociación con enfermedad en estos sitios depende en gran medida del aspecto de las lesiones y de la presencia de grandes cantidades de microorganismos, lo que puede apoyarse con estudio histopatológico de invasión hística por el microorganismo. Es importante recordar que otros patógenos bacterianos como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e incluso *Neisseria meningitidis* pueden estar presentes en la faringe. Estos microorganismos no son el agente causal primario en casos de rinitis, faringitis y amigdalitis y su presencia

en la faringe no implica que son la causa de la enfermedad; en tales casos deben considerarse como colonizadores.

Evidencia de la participación de microorganismos oportunistas valorada por múltiples medios

Los microorganismos patógenos pueden estar presentes en la flora normal, pero no ser la causa de la faringitis

El diagnóstico de laboratorio de las causas de abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos se basa en la tinción de Gram y en cultivos de material purulento obtenido directamente de las lesiones, lo que incluye cultivos de bacterias anaerobias.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS GENERALES

Las infecciones virales de las vías respiratorias altas sólo pueden tratarse de manera sintomática. Si la causa es GAS, puede ser necesaria la penicilina; si el paciente es alérgico a este grupo de fármacos, se eligen alternativas terapéuticas (p. ej., eritromicina, cefalosporinas). Dichos tratamientos evitan las complicaciones supurativas o tóxicas (p. ej., absceso faríngeo, adenitis cervical y escarlatina) y la aparición de fiebre reumática aguda. Ésta es una complicación grave que puede ocurrir en 1 a 3% de los pacientes en ciertos grupos poblacionales si no reciben tratamiento adecuado. Además, el tratamiento de las infecciones estreptocócicas agudas puede ayudar a reducir la diseminación de microorganismos a otras personas.

Tratamiento con penicilinas o cefalosporinas en infecciones por *S. pyogenes*

Los macrólidos se utilizan en pacientes alérgicos a la penicilina

Las infecciones por *C. diphtheriae* implican un tratamiento más complejo, que incluye la administración de antitoxinas y antimicrobianos. Las infecciones causadas por *N. gonorrhoeae* se tratan con antimicrobianos apropiados. El tratamiento de la estomatitis incluye conservación de una higiene bucal adecuada. Si se presentan infecciones invasoras por *Candida*, en ocasiones es necesario el tratamiento antimicótico tópico, sistémico o ambos. La angina de Vincent y las infecciones por fusoespiroquetas por lo común se tratan con penicilinas sistémicas así como con el cuidado dental y periodontal apropiado. No existe un tratamiento específico, ampliamente aceptado para la estomatitis aftosa. Los abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos se tratan de manera intensiva con antimicrobianos y a menudo es necesario el drenaje quirúrgico, teniendo cuidado de evitar aspiración accidental del contenido del absceso hacia las vías respiratorias bajas. ::: Tratamiento de la difteria, pág. 366

Los abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos a menudo requieren drenaje quirúrgico

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS MEDIAS

Para fines de esta revisión, se consideran las vías respiratorias medias las comprendidas entre la epiglotis, tejidos circundantes a la aritenoepiglotis, laringe, tráquea y bronquios. La enfermedad inflamatoria que afecta estos sitios puede ser localizada (p. ej., **laringitis**) o diseminada (p. ej., laringotraqueobronquitis). La mayor parte de las infecciones graves ocurren en la lactancia e infancia. La expresión de la enfermedad varía en cierta medida con la edad, en parte porque los diámetros de las vías respiratorias aumentan con la maduración y porque la inmunidad a los agentes infecciosos más comunes se incrementa con la edad. Por ejemplo, un adulto con infección viral de la laringe (laringitis) que estuvo expuesto al mismo virus en la infancia tiene una respuesta inmunitaria relativamente mejor; además, el diámetro más grande de la laringe en adultos permite un mejor flujo de aire en presencia de inflamación. Un lactante o niño con la misma infección en el mismo sitio puede desarrollar enfermedad mucho más grave, lo que se conoce como ***crup***, que produce obstrucción significativa al flujo de aire.

Las infecciones más graves de las vías respiratorias medias ocurren en la lactancia e infancia

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **epiglotitis** a menudo se caracteriza por un cuadro de inicio súbito con dolor faríngeo y en el cuello, fiebre y estridor inspiratorio (dificultad para desplazar cantidades adecuadas de aire a través de la laringe). Por la inflamación y edema en la epiglotis y en otros tejidos blandos proximales a las cuerdas vocales (región supraglótica), la fonación se torna difícil (amortiguamiento de la fonación o afonía) y el dolor asociado ocasiona dificultad para deglutir. Si la epiglotitis no se trata con rapidez, puede sobrevenir la muerte por obstrucción aguda de las vías respiratorias.

La epiglotitis acarrea el riesgo de infección aguda de las vías aéreas

La laringitis o su forma más grave, el crup, puede tener un inicio súbito (crup espasmódico) o puede desarrollarse con mayor lentitud a lo largo de horas o unos cuantos días como consecuencia de la diseminación de la infección desde las vías respiratorias altas. La enfermedad se caracteriza por fiebre variable, estridor inspiratorio, disfonía y tos seca, en accesos. A diferencia de la epiglotitis, la inflamación se localiza a las estructuras laríngeas subglóticas, lo que incluye las cuerdas vocales. En ocasiones se extiende hacia la tráquea (laringotraqueítis) y bronquios (laringotraqueobronquitis), donde se asocia con tos más intensa y profunda que puede provocar dolor torácico y grados variables de producción de esputo. Cuando hay inflamación grave de las cuerdas vocales, puede sobrevenir afonía transitoria.

La laringitis y el crup afectan estructuras laríngeas subglóticas

La **bronquitis** o **traqueobronquitis** puede ser una manifestación primaria de infección o ser consecuencia de la diseminación desde tejidos de vías respiratorias altas. Se caracteriza por tos, fiebre variable y producción de esputo, que a menudo es claro al inicio, pero más tarde se torna purulento conforme persiste la enfermedad. La auscultación del tórax con estetoscopio a menudo revela estertores gruesos que son consecuencia de la inflamación e incremento de la producción del líquido en las vías respiratorias de grueso calibre.

La bronquitis afecta vías respiratorias de grueso calibre

La **bronquitis crónica** es resultado del daño duradero del epitelio bronquial. Una causa común es el tabaquismo, pero las causas pueden incluir diversos contaminantes ambientales, infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis) y defectos que obstaculizan la eliminación normal de secreciones traqueobronquiales y bacterias (p. ej., fibrosis quística). Por la falta de integridad funcional de las vías respiratorias de grueso calibre, tales pacientes son susceptibles a infecciones crónicas por bacterias de la flora orofaríngea y también a las recurrencias, con la aparición de exacerbaciones agudas de los síntomas cuando sufren colonización e infección por virus y bacterias, en particular por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificable. Puede aparecer un círculo vicioso de infección recurrente que ocasiona daño adicional y mayor susceptibilidad a la neumonía.

CUADRO 61-2 Principales causas de enfermedad aguda de vías respiratorias medias

SÍNDROME	VIRUS	BACTERIAS	PORCENTAJE CAUSADO POR VIRUS
Epiglotitis	Poco común	*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria meningitidis*	10
Laringitis y crup	Virus de parainfluenza, virus de la influenza, adenovirus; en ocasiones virus sincitial respiratorio, metaneumovirus, adenovirus, coronavirus, echovirus	Poco común	90
Traqueítis[a]	Igual que para laringitis y crup	*H. influenzae, Staphylococcus aureus*	90
Bronquitis y bronquiolitis	Virus de parainfluenza, virus de la influenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus, sarampión	*Bordetella pertussis, H. influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*	80

[a] A menudo en combinación con laringitis, bronquitis o ambas.

La bronquitis crónica se relaciona con tabaquismo, contaminación del aire y otras enfermedades

H. influenzae no tipificable y *S. pneumoniae* se encuentran en las exacerbaciones de bronquitis crónica

AGENTES CAUSALES COMUNES

Con la excepción de la epiglotitis, las enfermedades agudas de las vías respiratorias medias por lo común son producidas por virus (**cuadro 61-2**). Cuando ocurre obstrucción de las vías respiratorias, también deben considerarse otras posibilidades no infecciosas, como la aspiración de un cuerpo extraño, laringospasmo agudo o broncospasmo ocasionado por reacción anafiláctica.

La mayor parte de las infecciones de las vías respiratorias intermedias subglóticas son de origen viral

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS GENERALES

Cuando se sospecha una causa viral, el método habitual para llegar al diagnóstico específico es mediante la inoculación de cultivos celulares con material obtenido de la nasofaringe y faringe, o bien, por PCR. Puede obtenerse suero en las etapas aguda y de convalecencia para establecer la respuesta de anticuerpos a los virus respiratorios comunes y a *Mycoplasma pneumoniae*. En las infecciones bacterianas los métodos mencionados a continuación son de utilidad.

Epiglotitis

H. influenzae de tipo b, que en alguna ocasión fue la causa más común de epiglotitis, produce bacteriemia asociada en 85% de los casos o más. Los intentos por obtener cultivos de la epiglotis o de faringe pueden provocar obstrucción aguda refleja de las vías respiratorias en pacientes que no han sido sometidos a intubación para asegurar la ventilación apropiada; además, los resultados son inferiores a los obtenidos por hemocultivo. A menudo pueden aislarse de la sangre otras bacterias que causan epiglotitis. La excepción es la infección por *Corynebacterium diphtheriae*, en la cual son necesarios los cultivos de faringe o nasofaringe.

La incidencia de bacteriemia es elevada en la epiglotitis

Laringotraqueítis y laringotraqueobronquitis

La mayor parte de los casos de laringotraqueítis y laringotraqueobronquitis tienen causa viral, pero en ocasiones se observan procesos purulentos graves. Esto último se conoce como **traqueítis bacteriana** aguda y puede ser rápidamente letal si no se trata de manera intensiva. La tinción de Gram y cultivo de esputo, o mejor aún, de secreciones purulentas obtenidas por laringoscopia directa, ayudan a establecer cuál es el agente causal. Los hemocultivos también son de utilidad en estos casos cuando se sospecha una causa bacteriana.

La traqueítis bacteriana se diagnostica mejor por muestras obtenidas por laringoscopia directa

Bronquitis aguda

Una consideración bacteriológica de importancia en la bronquitis aguda, en especial en lactantes y niños preescolares, es *Bordetella pertussis*. Los cultivos nasofaríngeos profundos cultivados en medios apropiados constituyen las mejores muestras. El examen de frotis nasofaríngeos o de aspirados mediante métodos de anticuerpos fluorescentes directos o PCR también son métodos útiles auxiliares para establecer el diagnóstico. Cuando se produce esputo purulento, la tinción de Gram y cultivo pueden ser de utilidad al sugerir otras causas bacterianas (cuadro 61-2). Excepciones incluyen infecciones por *M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, que suelen diagnosticarse por pruebas serológicas de muestras de suero en etapas aguda y de convalecencia.

Las muestras nasofaríngeas son apropiadas para el diagnóstico de infección por *Bordetella pertussis*

El diagnóstico serológico se utiliza a menudo para las infecciones por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS GENERALES

La preocupación principal al inicio es asegurar la permeabilidad de la vía respiratoria. Es de particular importancia en casos de epiglotitis porque puede volverse un problema importante en casos de laringitis o laringotraqueobronquitis. Así, algunos pacientes requieren la colocación de sondas rígidas que permitan la comunicación entre el árbol traqueobronquial y el exterior (sonda nasotraqueal o traqueostomía colocada por medios quirúrgicos). Otras medidas auxiliares, como el aire humidificado y enriquecido con oxígeno, pueden proporcionar alivio en casos agudos que afectan las estructuras en el interior y alrededor de la laringe. En caso de infecciones bacterianas demostradas o sospechadas, se necesita tratamiento antimicrobiano específico; pudieran ser necesarios otros tratamientos, como la administración de antitoxina en casos de difteria.

Es necesario mantener la permeabilidad de las vías respiratorias

Tratamiento antimicrobiano para infecciones bacterianas

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS

Las infecciones de vías respiratorias bajas se desarrollan con la invasión y la enfermedad del pulmón, lo que incluye los espacios alveolares y estructuras de sostén, el intersticio y bronquiolos terminales. La bronquiolitis es un proceso inflamatorio que afecta sobre todo las vías respiratorias terminales de pequeño calibre en lactantes y se revisa en forma amplia en el capítulo 9. La infección puede ocurrir por extensión de una infección de las vías respiratorias medias, por aspiración de patógenos que rebasan los mecanismos de defensa de las vías respiratorias superiores o, con menos frecuencia, por diseminación hematógena desde sitios distantes como un absceso o una válvula cardiaca infectada. Cuando se desarrolla infección en el aparato respiratorio, algunas enfermedades comprometen los mecanismos de las vías respiratorias superiores para filtrar o eliminar los agentes infecciosos inhalados. Las afectaciones más comunes son aquellas que alteran los reflejos epiglótico y tusígeno, como fármacos, drogas, anestésicos, apoplejías o abuso de alcohol. Las inhalaciones de tóxicos y el tabaquismo también pueden interferir con la acción mucociliar normal del árbol traqueobronquial. En personas sanas, el antecedente más común para la infección de vías respiratorias bajas es la infección de estructuras de las vías respiratorias medias (por lo común de origen viral), lo que permite la aspiración de microorganismos por lo demás inocuos que pertenecen a la flora orofaríngea y que alcanzan las vías respiratorias bajas y progresan a enfermedad en lugar de ser eliminadas con rapidez. Algunas partículas infecciosas pequeñas pueden pasar a través de las vías respiratorias medias y sobrepasar las defensas mucociliares; si pueden sobrevivir o multiplicarse en macrófagos alveolares, pueden producir una infección primaria. Los ejemplos incluyen artroconidias de *Coccidioides immitis* y células de *Mycobacterium tuberculosis* así como esporas de *Bacillus anthracis*.

La infección puede ocurrir por inhalación, aspiración, extensión de una infección de vías respiratorias medias o por vía hematógena

La infección a través de las vías respiratorias se asocia con afectación de los mecanismos de defensa local

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Neumonía aguda

La neumonía aguda es una infección del parénquima pulmonar que se desarrolla en horas o días y, sin tratamiento, sigue su evolución natural con duración de días o semanas. El inicio puede ser gradual, con malestar general y fiebre que se incrementa con lentitud o en forma súbita, así como escalofríos relacionados con el inicio de la neumonía neumocócica. El único síntoma inicial temprano que parece estar relacionado con el pulmón es la tos, que puede ser ocasionada por irritación bronquial. En adultos la tos se acompaña de **esputo**, que es material purulento producido en los alvéolos y en las vías respiratorias de pequeño calibre. En algunos casos el esputo puede tener estrías de sangre, es herrumbroso o fétido. La dificultad para respirar (disnea), el incremento de la frecuencia respiratoria y en ocasiones la cianosis son signos de aumento de la pérdida de superficie de intercambio gaseoso en los alvéolos por el incremento del exudado. Son comunes el dolor torácico y la pleuritis. Los signos físicos en la auscultación reflejan la ocupación y consolidación de los alvéolos por líquidos y células inflamatorias.

El esputo es material purulento producido en bronquios y alvéolos

La fiebre, disnea y producción de esputo son signos de neumonía aguda

El patrón radiológico de cambios inflamatorios en el pulmón es de gran utilidad en el diagnóstico de neumonía y para la diferenciación clínica en categorías etiológicas. El patrón más común es el infiltrado en placas que está relacionado con múltiples focos ubicados en los bronquios de pequeño calibre (bronconeumonía), que puede progresar a una consolidación más uniforme en uno o en más lóbulos (neumonía lobular). En las neumonías virales se observa un patrón más delicado, difuso o "intersticial".

Los cambios radiológicos confirman y refinan el diagnóstico

Neumonía crónica

La neumonía crónica tiene inicio insidioso que se desarrolla a lo largo de semanas o meses y puede durar semanas o incluso años. Los síntomas iniciales son los mismos que para la neumonía aguda (fiebre, escalofríos, malestar general), pero se desarrollan con mayor lentitud. La tos puede desarrollarse en etapas iniciales o tardías de la enfermedad. Conforme progresa la enfermedad, son más comunes la pérdida de apetito y de peso, insomnio y diaforesis nocturna. La tos y producción de esputo puede ser la primera indicación de una enfermedad general inespecífica referida al pulmón. El esputo sanguinolento (hemoptisis), disnea y dolor torácico aparecen conforme progresa la enfermedad. Las manifestaciones a la exploración física y en los estudios radiológicos pueden ser similares a las de la neumonía aguda, con excepción de que es poco común el infiltrado intersticial de las neumonías virales. Puede haber destrucción del parénquima y formación de abscesos o cavidades que se comunican con el árbol bronquial. Las características clínicas de la neumonía crónica pueden ser consecuencia de diversos agentes infecciosos o causas no infecciosas como neoplasias, vasculitis, enfermedades alérgicas, infarto, radiación o lesiones tóxicas y enfermedades de causa desconocida (p. ej., sarcoidosis).

Se desarrolla neumonía crónica a lo largo de semanas o meses

Pueden desarrollarse abscesos y cavidades

La neumonía crónica puede tener causas no infecciosas

El **derrame pleural** es un trasudado de líquido hacia la cavidad pleural en respuesta a un proceso inflamatorio en el parénquima pulmonar adyacente. Puede ser consecuencia de una amplia gama de causas, tanto infecciosas como no infecciosas. El **empiema** es una infección purulenta de la cavidad pleural que se desarrolla cuando el agente infeccioso tiene acceso por contigüidad desde un pulmón infectado a través de una fístula broncopleural o, menos a menudo, por la extensión de una infección abdominal a través del diafragma. Los síntomas suelen ser insidiosos y están relacionados con la infección primaria hasta que se forma suficiente exudado para producir síntomas referidos a la pared torácica o a la afectación de la función del pulmón. Son característicos los datos radiológicos y a la exploración física con matidez a la percusión y opacidad localizada en las radiografías. A diferencia de los derrames no infecciosos, los empiemas con frecuencia están tabicados.

Los derrames pleurales pueden ser infecciosos o no infecciosos

El empiema es una infección purulenta de la cavidad pleural que por lo común ocurre por extensión de una infección bacteriana

Absceso pulmonar

El absceso pulmonar por lo común es una complicación de neumonía aguda o crónica causada por microorganismos que ocasionan

CUADRO 61-3 Principales causas de infecciones de vías respiratorias bajas

SÍNDROME	VIRUS	BACTERIAS COMUNES	HONGOS	OTROS AGENTES INFECCIOSOS
Neumonía aguda	Virus de la influenza,[a] parainfluenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio (lactantes y personas de edad avanzada),[a] metaneumovirus	*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, enterobacterias, *Legionella*, anaerobios mixtos (broncoaspiración), *Pseudomonas aeruginosa*[b]	*Candida albicans*,[b] *Aspergillus*, *Pneumocystis*[b]	*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* (lactantes), *Chlamydia pneumoniae*
Neumonía crónica	Poco común	*Mycobacterium tuberculosis*, otras micobacterias, *Nocardia*	*Coccidioides immitis*,[c] *Blastomyces dermatitidis*,[c] *Histoplasma capsulatum*,[c] *Cryptococcus neoformans*	*Paragonimus westermani*[c]
Absceso pulmonar	Ninguno	Anaerobios mixtos, *Actinomyces*, *Nocardia*, *S. aureus*,[d] enterobacterias,[d] *P. aeruginosa*[b, d]	*Aspergillus* spp.	*Entamoeba histolytica*
Empiema	Ninguno	Anaerobios mixtos, *S. aureus*,[d] *S. pneumoniae*,[d] enterobacterias, *P. aeruginosa*[d]	Poco común	

[a] Ocurrencia limitada a epidemias estacionales.
[b] Infecta principalmente a hospedadores con inmunodepresión.
[c] Con limitaciones geográficas.
[d] Se desarrolla la infección durante una neumonía aguda o después de ella.

destrucción localizada del parénquima pulmonar. Puede ocurrir como parte de un proceso crónico o como extensión de una neumonía aguda, destructiva, a menudo después de aspiración de contenido bucal o gástrico. Los síntomas de absceso pulmonar por lo común son inespecíficos y son similares a los que se observan en una neumonía crónica o bien en una neumonía aguda que no se ha resuelto. La fiebre persistente, tos y la producción de esputo fétido son manifestaciones típicas. El absceso pulmonar puede diagnosticarse y localizarse con certeza sólo por medios radiográficos; se observa como una región localizada de inflamación con una o múltiples excavaciones o como una cavidad con niveles hidroaéreos. Pueden desarrollarse múltiples abscesos como consecuencia de la infección hematógena.

Los abscesos pulmonares con frecuencia aparecen en casos de neumonía por aspiración

Las infecciones hematógenas pueden ocasionar múltiples abscesos

AGENTES CAUSALES COMUNES

Los agentes infecciosos que con mayor frecuencia causan infección respiratoria baja se enumeran en el **cuadro 61-3**. La causa de neumonía aguda depende en gran medida de la edad. Más de 80% de las neumonías en lactantes y niños son causadas por virus, en tanto que menos de 10 a 20% de las neumonías en adultos son de origen viral. Las razones probablemente sean las mismas que las mencionadas antes para las infecciones de vías respiratorias medias. Los virus de la gripe y de otros tipos pueden proporcionar la predisposición inicial a la infección bacteriana. Los virus son una causa extremadamente rara de infecciones crónicas, a diferencia de las infecciones respiratorias agudas bajas, aunque algunos síntomas de infección aguda, como la tos, pueden persistir por semanas hasta que cicatrice el daño bronquial. El virus de la gripe es una causa notable de neumonía aguda que pone en riesgo la vida, incluso en adultos previamente sanos. La neumonía causada por bacilos entéricos gramnegativos, *Pseudomonas* y *Legionella* se limita principalmente a pacientes con enfermedades debilitantes subyacentes o como complicación de hospitalización y sus procedimientos (infección nosocomial). A cualquier edad, el neumococo es la causa bacteriana más común de neumonía aguda, y las infecciones por bacterias gramnegativas diferentes a *Haemophilus* son poco comunes en niños a menos que tengan fibrosis quística o inmunodeficiencia. Las neumonías aguda y subaguda pueden ser ocasionadas por *Chlamydia*. *C. trachomatis* se limita casi exclusivamente a lactantes menores de siete meses de edad, en tanto que *C. pneumoniae* con frecuencia afecta a niños escolares y adultos jóvenes, ocasionando bronquitis y neumonía.

La mayor parte de las neumonías son de origen viral en lactantes y niños

Las infecciones virales predisponen a neumonía bacteriana aguda

En hospedadores debilitados ocurren neumonías por bacterias gramnegativas

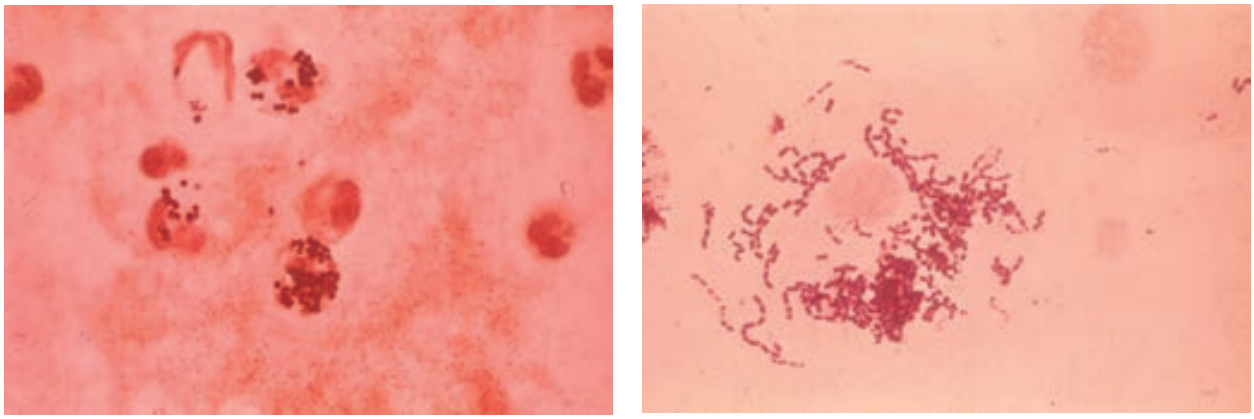
El neumococo es una causa común de neumonía bacteriana aguda

El absceso pulmonar y empiema aparecen después de infecciones con microorganismos más destructivos o por aspiración de flora anaerobia mixta proveniente de la orofaringe. Varios indicios clínicos sugieren algunos agentes causales, que producen síndromes clínicos típicos. Por ejemplo, *Nocardia* y las micobacterias, que son aerobios estrictos, tienden a producir infiltrados en los lóbulos superiores, en tanto que la neumonía por aspiración causada por anaerobios tiende a desarrollarse en partes más declives del pulmón. Deben consultarse textos de infectología para detalles adicionales con respecto a estas características.

El absceso pulmonar tiene patrones diferentes

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS GENERALES

El grado de dificultad para establecer el diagnóstico etiológico de infecciones de vías respiratorias bajas depende del número de microorganismos presentes en las secreciones respiratorias, de si el microorganismo causal se encuentra de manera normal en la flora orofaríngea y de la facilidad con la que se cultive. En presencia de manifestaciones clínicas típicas, el aislamiento de virus de la influenza de la faringe o la presencia de *M. tuberculosis* en esputo es



A B

FIGURA 61-1. Comparación de los hallazgos en muestras de esputo y de saliva. A. El esputo verdadero muestra abundantes células inflamatorias sin células epiteliales escamosas. En la neumonía bacteriana aguda, suele haber un gran número de un solo microorganismo; esta tinción de Gram de un frotis muestra leucocitos polimorfonucleares y *Staphylococcus aureus*. **B.** La saliva por lo común contiene células epiteliales escamosas y población bacteriana mixta, algunas de las cuales tienen el aspecto de patógenos. (Reproducida con autorización de Schering Corporation, Kenilworth, NJ, el poseedor de los derechos. Todos los derechos reservados.)

suficiente para establecer el diagnóstico de influenza o tuberculosis, porque estos microorganismos no suelen encontrarse en tales sitios. No puede decirse lo mismo de *S. pneumoniae* y de la mayor parte de patógenos bacterianos, porque por lo común se encuentran en la faringe en cantidades significativas en personas sanas.

La interpretación depende de si el agente causal pertenece a la flora normal

El examen del esputo ha sido el método primario para el diagnóstico de neumonía de causas bacterianas, pero este método tiene varias ventajas y desventajas. Las ventajas son la facilidad de recolección y la ausencia de riesgo para el paciente. La principal desventaja es la confusión de los resultados por contaminación de esputo con flora orofaríngea en el proceso de expectoración y contaminación excesiva con saliva. Se han hecho esfuerzos poco exitosos para eliminar la salida del esputo mediante lavado o para llevar a cabo una diferenciación de la flora normal infecciosa por medio de cultivos cuantitativos, como se hace con las muestras de orina. La calidad de la muestra de esputo puede incrementarse por la recolección de la muestra temprano por la mañana (justo después de que el paciente se levante), proporcionando instrucciones cuidadosas al enfermo y en ocasiones mediante el empleo de aerosoles con solución salina (inducción de esputo) bajo la supervisión de un especialista inhaloterapeuta. Pueden esperarse los peores resultados cuando el médico sólo participa escribiendo una solicitud de estudio, que más tarde es llevada a lo largo de la cadena de órdenes hospitalarias y que termina con la colocación de un recipiente al lado de la cama y con indicaciones al paciente de que "colecte su esputo" en dicho recipiente. ::: Urocultivos cuantitativos, pág. 710

La recolección de esputo tiene problemas de cantidad y especificidad

La contaminación con secreciones orofaríngeas es un problema importante

El examen microscópico con tinción de Gram de una muestra antes de realizar el cultivo, de lo que parece ser esputo, ha probado ser un método útil. Hallazgos típicos incluyen la presencia de leucocitos polimorfonucleares y grandes números de un solo tipo de microorganismo en el esputo de pacientes con neumonía bacteriana. Las células epiteliales escamosas de la orofaringe y la población bacteriana mixta son características de la saliva (**figura 61-1A** y **B**). Por desgracia, la mayor parte de las muestras son mezclas de ambos, lo que dificulta la interpretación. Los estudios han demostrado que más de 10 a 25 células epiteliales escamosas por campo microscópico de baja resolución son evidencia de contaminación excesiva con saliva; tales muestras no deben ser cultivadas porque los resultados pueden ser confusos. Así, la tinción de Gram directa de esputo es crucial para el diagnóstico preciso de neumonía bacteriana aguda. La tinción de frotis puede ser útil en ausencia de resultados de cultivos, pero estos últimos son inútiles sin una tinción de Gram para valorar las características de la muestra.

Las características microscópicas del esputo permiten su diferenciación de la saliva

Las muestras de saliva no deben cultivarse

Otro método es intentar una recolección más directa desde el pulmón utilizando métodos que evitan el paso a través de la flora orofaríngea. Este método puede utilizarse en pacientes que no producen esputo o en los casos donde el análisis del esputo expectorado no ha sido concluyente. Las principales técnicas incluyen aspiración transtraqueal, lavado broncoalveolar (BAL), aspiración directa y biopsia a cielo abierto. En la aspiración transtraqueal, se realiza una incisión en la membrana cricotiroidea y se hace avanzar un catéter hacia el árbol traqueobronquial para realizar aspiración directa de esputo. Este método es útil en el diagnóstico de neumonía y de absceso pulmonar. El lavado broncoalveolar es una modificación de la broncoscopia en la cual se administra solución salina a los bronquios y alvéolos, la cual se aspira a través del broncoscopio.

La aspiración transtraqueal y pulmonar directa evita el paso a través de la flora bucal

Las muestras obtenidas por BAL son de gran utilidad para demostrar microorganismos como *Pneumocystis carinii*, que con anterioridad sólo se observaba en biopsia pulmonar abierta. Como BAL involucra el paso inicial del instrumento a través de las vías respiratorias superiores, la interpretación debe tomar en considera-

ción la posibilidad de cierta contaminación con secreciones orofaríngeas. El aspirado obtenido a través de traqueostomía, así como sondas endotraqueales, prácticamente no tiene utilidad, porque estos sitios sufren colonización con bacterias gramnegativas pocas horas después de su colocación. La aspiración directa a través de la pared torácica puede utilizarse para el diagnóstico de neumonía o empiema si el área afectada puede localizarse bien y se encuentra en la periferia del pulmón. En algunos casos, la biopsia pulmonar abierta es la única forma de obtener material diagnóstico; puede ocurrir bacteriemia en la neumonía aguda, en particular en etapas iniciales. El hemocultivo debe ser parte de la valoración de toda neumonía aguda. Si es positiva, puede confirmar o descartar el diagnóstico realizado con base en el cultivo de esputo expectorado.

El material obtenido por BAL se obtiene de regiones profundas del tejido pulmonar

El hemocultivo es de utilidad en la neumonía aguda

Una vez que se ha obtenido una muestra apropiada, el diagnóstico suele hacerse con facilidad por cultivo utilizando los métodos descritos en el capítulo 4 y en las secciones de los agentes etiológicos individuales. Sólo deben utilizarse técnicas con penetración corporal para obtener muestras para cultivo en medio anaerobio, porque el esputo expectorado invariablemente está contaminado con anaerobios orofaríngeos y puede producir resultados confusos.

Las infecciones por anaerobios no pueden diagnosticarse por esputo expectorado

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS GENERALES

Los principios generales de tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas son similares a los observados con infecciones de las vías respiratorias medias. El drenaje o medidas quirúrgicas son a menudo necesarios como métodos auxiliares al tratamiento con antimicrobianos en casos de neumonía crónica, absceso pulmonar y empiema. Cuando se considera la posibilidad de infecciones bacterianas, suele iniciarse con tratamiento empírico hasta que se obtienen los resultados de los cultivos y las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos. El tratamiento puede variar desde administración de penicilina sola para una persona previamente sana en quien la causa no viral más razonable es *S. pneumoniae,* hasta la administración de múltiples fármacos para individuos debilitados o con inmunodepresión, en quienes las posibilidades diagnósticas son mucho más amplias.

CAPÍTULO 62

Infecciones entéricas e intoxicación alimentaria

Las infecciones agudas del tubo digestivo se encuentran entre las enfermedades más comunes, superadas sólo por las infecciones de las vías respiratorias como el resfriado común. La diarrea es la manifestación más frecuente de estas infecciones. Sin embargo, como suelen ceder en forma espontánea en horas o días, la mayor parte de las personas afectadas por infecciones gastrointestinales no buscan atención médica. No obstante, estas infecciones permanecen como uno de los tres síndromes más comunes observados por los médicos generales. En todo el mundo, las enfermedades diarreicas son la causa más importante de morbilidad y mortalidad en lactantes y niños. Se calcula que en Asia, África y Latinoamérica, dependiendo de factores socioeconómicos y nutricionales, la posibilidad de que un niño fallezca por enfermedad diarreica antes de los siete años de edad puede ser hasta de 50%. En países desarrollados, la tasa de mortalidad es mucho más baja, pero aún es significativa. El capítulo resume las causas conocidas y las circunstancias epidemiológicas de estas infecciones, así como los métodos diagnósticos y algunos aspectos del tratamiento. Los capítulos sobre agentes causales individuales deben consultarse para más detalles.

Las enfermedades diarreicas en países en vías de desarrollo causan la muerte de niños

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas más prominentes de las infecciones gastrointestinales son fiebre, vómito, dolor abdominal y diarrea. Su presencia varía según las diferentes enfermedades y distintas etapas de infección. La aparición de diarrea es la característica central y su presencia y naturaleza constituyen la base para la clasificación de las infecciones gastrointestinales en tres síndromes principales: diarrea acuosa, disentería y fiebre tifoidea.

Diarrea acuosa

La forma más común de infección gastrointestinal consiste en el desarrollo rápido de evacuaciones intestinales frecuentes más o menos líquidas, conocidas como diarrea (derivado del griego *dia*, que significa "a través" y *rhein*, "flujo con aspecto de chorro"). También pueden estar presentes náusea, vómito, fiebre y dolor abdominal; la característica dominante es la pérdida de líquidos a través del intestino. La diarrea es producida por mecanismos patógenos que afectan la porción proximal del intestino delgado, donde ocurre más de 90% de la absorción neta de líquido. La forma más pura de diarrea acuosa es la producida por bacterias secretoras de enterotoxinas como *Vibrio cholerae*, y *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), que causan pérdida de líquidos sin lesión celular. Otros patógenos comunes que lesionan el epitelio, como rotavirus y calicivirus, también ocasionan pérdida de líquidos, pero es más probable que originen también fiebre y vómito. La mayor parte de los casos de diarrea acuosa tienen corta duración (uno a tres días) y por lo general ceden en forma espontánea. Las excepciones son aquellas causadas por *V. cholerae*, que por lo común causan enfermedad más grave y las causadas por *Giardia lamblia*, que produce diarrea acuosa que puede durar semanas. ::: Cólera, pág. 434

La pérdida de líquido de la porción proximal del tubo digestivo es el mecanismo primario

Disentería

La disentería inicia con evacuaciones intestinales frecuentes, de inicio rápido, pero las heces son de volumen más pequeño que la diarrea acuosa y contienen sangre y pus. La fiebre, dolor abdominal, cólicos y tenesmo son síntomas comunes; con menos frecuencia ocurre vómito. El sitio donde ocurre la lesión es el colon. Los microorganismos que causan disentería pueden producir cambios inflamatorios, destructivos o ambos en la mucosa colónica, ya sea por invasión directa o por producción de citotoxinas. Este daño produce el pus y sangre que se observan en las heces, pero no ocasiona pérdida sustancial de líquidos porque la capacidad de absorción y secreción del colon es mucho menor que la del intestino delgado. Las infecciones entéricas por lo común duran más que las diarreas acuosas comunes, pero en la mayor parte de los casos se resuelven de manera espontánea en 2 a 7 días.

La inflamación, citotoxinas o invasión producen pus y sangre

El colon es la ubicación primaria de la lesión

Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una infección sistémica que se origina y centra en el tubo digestivo. Las características más sobresalientes son la fiebre y dolor abdominal, que se desarrollan de manera gradual a lo largo de unos cuantos días, a diferencia del inicio súbito de otros síndromes. Suele haber diarrea, pero puede ser leve y no aparece hasta etapas avanzadas en la evolución de la enfermedad. La patogenia de la fiebre tifoidea es más compleja que la de la diarrea acuosa o de la disentería. En términos generales, implica la penetración por microorganismos a las células del intestino delgado distal con

diseminación subsiguiente fuera del intestino hacia las vías biliares, hígado, mesenterio u órganos reticuloendoteliales. Es común la bacteriemia y en ocasiones causa infección metastásica en otros órganos. La fiebre tifoidea causada por *Salmonella enterica* serovariedad Typhi es la única infección para la cual estos eventos se han estudiado bien. Aunque por lo común cede en forma espontánea, la fiebre tifoidea conlleva un riesgo significativo de enfermedad grave y mortalidad significativa. ::: Fiebre tifoidea, pág. 459

Enfermedad sistémica que inicia en el intestino

El centro de la infección a menudo son los órganos linfoides y la invasión reticuloendotelial

AGENTES CAUSALES COMUNES

Se han hecho grandes avances en la comprensión de las infecciones gastrointestinales. Antes del final del decenio de 1960, menos de 20% de los síndromes infecciosos descritos se habían relacionado con un agente causal específico por un método diagnóstico conocido. Los microorganismos mencionados en el **cuadro 62-1** constituyen casi 80 a 90% de los casos, aunque los métodos diagnósticos para todos ellos no son prácticos para su uso en laboratorios clínicos. El síndrome clínico primario listado para cada agente en el cuadro 62-1 no debe considerarse como absoluto por las variaciones individuales y superposiciones; algunos patógenos causan más de un síndrome. Por ejemplo, las infecciones por *Shigella* con frecuencia cursan con un periodo breve de diarrea acuosa antes de localizarse en el colon, y las enteritis por *Campylobacter* por lo común inician con fiebre, malestar general y dolor abdominal seguido por disentería. En cualquier caso individual, los datos clínicos pueden sugerir los agentes causales probables, pero ninguno es lo suficientemente específico para que se establezca el diagnóstico de un solo microorganismo causal.

Los síndromes clínicos se sobreponen para agentes etiológicos específicos

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los aspectos epidemiológicos de la infección son de gran importancia para valorar la probabilidad relativa del agente infeccioso. Cuando se combina con las manifestaciones clínicas, el diagnóstico diferencial a menudo puede limitarse a 2 o 3 microorganismos. Las principales características epidemiológicas incluyen: (1) infección endémica, (2) infección epidémica, (3) diarrea del viajero, (4) intoxicación alimentaria y (5) diarrea nosocomial.

Los aspectos epidemiológicos reducen las posibilidades diagnósticas

Infecciones endémicas

Las diarreas endémicas por definición son aquellas que ocurren de manera esporádica en las circunstancias habituales del paciente (del griego *endemos*, "vivir en un lugar"). Algunos microorganismos son endémicos en todo el mundo, en tanto que otros presentan limitaciones geográficas. Existen también variaciones estacionales y tasas de ataque relacionadas con la edad en los focos endémicos. En países desarrollados, las causas más comunes de infecciones gastrointestinales endémicas son los rotavirus, calicivirus, *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*. Todas son comunes en lactantes y niños pero están más propensas a la diseminación fecal-oral y porque el desarrollo de inmunidad está relacionado con la edad. Los rotavirus son responsables de 40 a 60% de las infecciones diarreicas que ocurren durante los meses de invierno en lactantes y niños menores de dos años de edad, pero son poco comunes en personas de edad avanzada. Los calicivirus producen gastroenteritis en población de edad avanzada y son causantes de múltiples brotes epidémicos en poblaciones cerradas, por ejemplo viajeros de cruceros.

La elevada incidencia en niños está relacionada con la diseminación fecal-oral y con la falta de inmunidad

Los microorganismos con limitaciones geográficas son comunes sólo en las regiones enumeradas (cuadro 62-1). Estas distribuciones no son fijas, lo que hace necesario mantener actualizados los cambios geográficos en la distribución de microorganismos establecidos así como la identificación de nuevos agentes. Por ejemplo, el cólera estuvo limitado durante mucho tiempo a los climas templados de las deltas de ríos en Asia, África y Medio Oriente, pero en fechas recientes se diseminó a Sudamérica y Centroamérica y a la costa del golfo de Luisiana y Texas.

Cambios en las distribuciones geográficas

Infecciones epidémicas

Bajo ciertas condiciones epidemiológicas, algunos de los microorganismos causantes de infecciones endémicas pueden diseminarse más allá del núcleo familiar para causar epidemias que afectan poblaciones regionales, nacionales e incluso internacionales. Las enfermedades diarreicas que más a menudo se asocian con brotes epidémicos son la fiebre tifoidea, cólera y shigellosis. Para las tres infecciones, las epidemias están relacionadas con la incapacidad para proporcionar medidas básicas de salud pública. Por ejemplo, *Salmonella* serovariedad Typhi y *Vibrio cholerae* pueden diseminarse a cierta distancia a través de suministros de agua, una ruta obstruida por un sistema de drenaje moderno y las prácticas de tratamiento de agua. Cuando tales procedimientos no se utilizan o se interrumpen por fallas en el equipo o desastres naturales (inundaciones, terremotos), estas enfermedades pueden recurrir, y de hecho lo hacen, en brotes epidémicos. Las epidemias de shigellosis pueden ser transmitidas por agua bajo las mismas condiciones, pero la disentería por *Shigella* es más a menudo una enfermedad "de conflictos armados, de hacinamiento y de desplazamiento de refugiados".* La baja dosis infectante de *Shigella* puede facilitar su diseminación a través de contacto directo, alcanzando proporciones epidémicas cuando el hacinamiento y la mala infraestructura sanitaria se combinan. *Giardia* y *Cryptosporidium* con frecuencia se han identificado como causas de epidemias transmitidas por agua. *E. coli* O157:H7 y otras *E. coli* enterohemorrágicas (EHEC) han sido la causa de brotes epidémicos de colitis hemorrágica relacionada con carnes, jugos de fruta y vegetales frescos distribuidos ampliamente en empaques modernos y por sistemas de transporte. Éste es el único agente diarreico más común en países desarrollados que en países en vías de desarrollo.

La fiebre tifoidea, cólera y shigellosis se diseminan en sitios donde hay mala higiene o después de desastres graves

EHEC es más común en países desarrollados

Aunque los grandes brotes epidémicos por lo general se relacionan con el siglo XIX, es claro que persiste la posibilidad. A finales

* Christie AB. *Infectious Disease, Epidemiology and Clinical Practice*. 2a. ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1974, p, 137.

CUADRO 62-1 Características de los síndromes de infección gastrointestinal

					DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO[a]				
					CULTIVO			SEROLOGÍA	
MICROORGANISMO	DISTRIBUCIÓN HABITUAL	SÍNDROME CLÍNICO	MECANISMO PATÓGENO	EXAMEN MICROSCÓPICO DE HECES	HECES[b]	SANGRE	TOXINAS EN HECES	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS	DETECCIÓN DE ANTÍGENOS
Serotipos de *Salmonella*	Todo el mundo	Disentería	Invasión de la mucosa	PMN	+	–	–	–	–
Salmonella serovariedad Typhi	Tropical, países en vías de desarrollo	Fiebre tifoidea	Penetración, diseminación	Monocitos	+	+	–	+	–
Shigella spp.	Todo el mundo	Disentería	Invasión de la mucosa, citotoxinas	PMN, eritrocitos	+	–	–	–	–
Shigella dysenteriae (Shiga)	Tropical, países en vías de desarrollo	Disentería	Invasión de la mucosa, citotoxinas	PMN, eritrocitos	+	+	–	–	–
Campylobacter jejuni	Todo el mundo	Disentería	Se desconoce	PMN, eritrocitos	+	–	–	–	–
Escherichia coli (EIEC)	Todo el mundo	Disentería	Invasión de la mucosa	PMN, eritrocitos	+[c]	–	–	–	–
E. coli (ETEC)	Todo el mundo[d]	Disentería	Enterotoxinas(s)	—	+[c]	–	–	–	–
E. coli (EHEC)	Todo el mundo	Diarrea acuosa	Citotoxinas	Eritrocitos	+[c]	–	–	–	–
E. coli (EPEC)	Todo el mundo[d]	Diarrea acuosa	Adherencia	—	+[c]	–	–	–	–
Vibrio cholerae	Asia, África, Medio Oriente, Centroamérica y Sudamérica, Luisiana, Texas	Diarrea acuosa	Enterotoxinas	—	+	–	–	–	–
Vibrio parahaemolyticus	Regiones costeras	Diarrea acuosa	Se desconoce	—	+	–	–	–	–
Yersinia enterocolitica	Todo el mundo	Fiebre tifoidea[c]	Penetración, diseminación	—	+	+	–	–	–
Clostridium difficile	Todo el mundo	Disentería	Citotoxinas, enterotoxinas	—	+	–	+	–	–
Clostridium perfringens	Todo el mundo	Diarrea acuosa	Enterotoxinas	—	+	–	–	–	–
Bacillus cereus	Todo el mundo	Diarrea acuosa	Enterotoxinas	—	+	–	–	–	–
Rotavirus	Todo el mundo	Diarrea acuosa	Destrucción de la mucosa	Microscopia electrónica[f]	–	–	–	–	+
Calicivirus	Todo el mundo	Diarrea acuosa	Destrucción de la mucosa	Microscopia electrónica[f]	–	–	–	–	–
Giardia lamblia	Todo el mundo	Diarrea acuosa	Irritación de la mucosa	Flagelados, quistes	–	–	–	–	–
Entamoeba histolytica	Todo el mundo[d]	Disentería	Invasión de la mucosa	Amibas, PMN	–	–	–	+	–
Cryptosporidium	Todo el mundo	Diarrea acuosa	¿Toxinas?	Ooquistes acidorresistentes	–	–	–	–	–

Abreviaturas: EIEC, *E. coli* enteroinvasora; EHEC, *E. coli* enterohemorrágica, EPEC, *E. coli* enteropatógena; ETEC, *E. coli* enterotoxigénica; PMN, leucocitos polimorfonucleares.

[a] Un signo positivo indica que el procedimiento es útil y por lo común se encuentra disponible en laboratorios clínicos.

[b] Los cultivos que se realizan de manera sistemática dependen del laboratorio, de la solicitud del médico o de ambos.

[c] Los microorganismos pueden aislarse en cultivos, pero la demostración de potencial patógeno (producción de toxinas, etc.) se limita a laboratorios especializados.

[d] El microorganismo es más común en países en vías de desarrollo.

[e] La infección también puede manifestarse con diarrea acuosa o disentería.

[f] Métodos apropiados pueden estar disponibles sólo en un número limitado de laboratorios.

del decenio de 1970-1979, una gran epidemia de fiebre tifoidea y shigellosis se diseminó a través de Centroamérica y Sudamérica. En 1973, más de 200 casos de fiebre tifoidea en Florida se relacionaron con cloración defectuosa en el sistema de aguas local. La actual pandemia de cólera ocasionó miles de muertes en Sudamérica en la última década del siglo XX.

La epidemia más reciente de cólera ocurrió en Sudamérica

Diarrea del viajero

De 20 a 50% de los viajeros de países desarrollados que se transportaron a países menos desarrollados experimentaron una enfermedad diarreica en la primera semana, por lo común de corta duración pero que en ocasiones puede ser grave. Los nombres comunes aplicados a este síndrome, como "vientre de Delhi" y "la venganza de Moctezuma", reflejan las asociaciones geográficas y la frustración acumulada de aquellos que se ven forzados a consumir parte de sus vacaciones cerca de un retrete en lugar de permanecer en una piscina.

Las visitas a los países en vías de desarrollo con frecuencia tienen sus inconvenientes

Los estudios más amplios de diarrea del viajero han incluido a personas que viajan de EUA a países latinoamericanos, en particular México. En casi 50% de tales casos, la diarrea es causada por una cepa enterotoxigénica de *E. coli* (ETEC) adquirida durante el viaje. Las infecciones por *Shigella* explican otro 10 a 20% y los casos restantes son atribuibles a diversos patógenos o a causas desconocidas. La ingestión de alimentos crudos o con cocción incompleta es la causa más probable de la infección, pero los estudios epidemiológicos no han mostrado asociaciones con alimentos específicos. Una excepción es la fuerte relación entre la diarrea por ETEC y el consumo de ensaladas que contienen vegetales crudos. "No bebas el agua", rezan los consejos para los viajeros a países donde existen malas medidas sanitarias, pero este adagio no está bien apoyado por estudios que relacionen las infecciones con el consumo de agua o de hielos.

ETEC es la causa predominante de diarrea del viajero

Los viajeros deben evitar el consumo de ensaladas y de otros alimentos mal cocidos

Intoxicación alimentaria

Muchas infecciones gastrointestinales incluyen alimentos como vehículos de transmisión. El término "intoxicación alimentaria" suele reservarse para casos en los cuales un solo alimento puede ser la causa. Esta situación por lo común se origina cuando se desarrollan múltiples casos del mismo síndrome gastrointestinal al mismo tiempo en personas cuya única experiencia común es haber consumido alimentos compartidos en eventos sociales o en un restaurante. El agente causal probable por lo general puede valorarse con base en el periodo de incubación, el alimento que actuó como vehículo y las manifestaciones clínicas. Los cambios en la importación, procesamiento y distribución de alimentos han incrementado la complejidad y la posibilidad de transmisión de patógenos entéricos a través de los alimentos. Los brotes epidémicos que en el pasado pudieron haber sido limitados, ahora presentan distribución amplia en las cadenas de comida rápida o en los servicios de alimentación en líneas aéreas.

Los brotes epidémicos con un solo origen cada vez se hacen más amplios con los métodos modernos de procesamiento y distribución de alimentos

El **cuadro 62-2** muestra las causas más comunes de intoxicación alimentaria. Algunas no son infecciones, sino intoxicaciones causadas por la ingestión de una toxina producida por bacterias en el alimento antes de su consumo. Las intoxicaciones tienen periodos de incubación más cortos que las infecciones y pueden incluir sín-

CUADRO 62-2 Características clínicas y epidemiológicas de la intoxicación alimentaria

CAUSA	PORCENTAJE DE CASOS[a]	PERIODO TÍPICO DE INCUBACIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRIMARIAS	CARACTERÍSTICAS DE LOS ALIMENTOS
Intoxicación[b]				
Bacillus cereus (toxina que produce vómito)	1-2	1-6 h	Vómito, diarrea	Arroz, carne, vegetales
Clostridium botulinum	5-15	12-72 h	Parálisis neuromuscular	Vegetales mal conservados, carne, pescado
Staphylococcus aureus	5-25	2-4 h	Vómito	Carne, natillas, ensaladas
Compuestos químicos[c]	20-25	0.1-48 h	Variables	Variables
Infección[d]				
Clostridium perfringens	5-15	9-15 h	Diarrea acuosa	Carne, pollo
Salmonella	10-30	6-48 h	Disentería	Pollo, huevos, carne
Shigella	2-5	12-48 h	Disentería	Variables
Vibrio parahaemolyticus	1-2	10-24 h	Diarrea acuosa	Mariscos
Trichinella spiralis	5-10	3-30 días	Fiebre, mialgias	Carne, en especial de puerco
Hepatitis A	1-3	10-45 días	Hepatitis	Mariscos

[a] Con base en brotes epidémicos reportados a los *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Georgia (varía de un año al otro).
[b] Enfermedad causada por toxinas en alimentos al momento de la ingestión.
[c] Incluye metales pesados, glutamato monosódico, setas y varias toxinas de origen no microbiano.
[d] Enfermedad causada por infección después de la ingestión.

tomas extraintestinales (p. ej., daño neurológico en el botulismo). El envenenamiento infeccioso por alimentos no difiere de las infecciones diarreicas endémicas causadas por las mismas bacterias. La duración del periodo de incubación y la gravedad de los síntomas por lo general se relacionan con el número de microorganismos ingeridos. ::: Botulismo, pág. 401

Las enfermedades por ingestión de toxinas preformadas tienen periodos de incubación breves

Las circunstancias epidemiológicas de la intoxicación alimentaria varían con el agente causal, pero casi siempre incluyen desapego a los procedimientos recomendados para la manipulación de alimentos. Los microorganismos pueden estar presentes como contaminantes en alimentos crudos antes de la cocción o ser introducidos por un portador o por utensilios contaminados utilizados en la preparación de los alimentos. Causas de intoxicación alimentaria por bacterias incluyen la incapacidad de destruir los microorganismos por cocción adecuada, casi siempre después de un periodo de calentamiento (incubación) lo bastante largo como para que el microorganismo se multiplique hasta cifras infecciosas o, en el caso de enfermedades por toxinas, para producir suficientes toxinas para causar la enfermedad. En casi 80 a 90% de los brotes epidémicos investigados por intoxicación alimentaria bacteriana, el factor más importante fue el uso de temperaturas inadecuadas de almacenamiento para los alimentos. Este factor puede obtenerse en alimentos caseros así como en aquellos preparados en restaurantes, escuelas o en grandes eventos sociales como las comidas campestres comunitarias.

La infección se asocia con cocción y almacenamiento inapropiados

Las frecuencias relativas de cada agente causal y de cada alimento que más a menudo participan se muestran en el cuadro 62-2. Esta información se basa en brotes epidémicos investigados por agencias de salud pública, pero en términos generales se acepta que éstos constituyen "la punta del iceberg" por el reporte inadecuado de casos. Los grandes brotes epidémicos, aquellos relacionados con restaurantes y los que producen enfermedades graves con hospitalización o muerte son los que tienen mayor probabilidad de ser reportados a las autoridades sanitarias que las diarreas leves después de cenas o de consumir alimentos en una línea aérea. De los 400 a 500 brotes epidémicos reportados cada año (10 000 a 15 000 casos individuales) en EUA, menos de 200 "se resuelven". La intoxicación alimentaria que se caracteriza por un periodo de incubación breve (p. ej., *Staphylococcus aureus*) tiene más probabilidades de ser identificada porque se asocia con mayor facilidad con una comida específica y porque el alimento en sí mismo puede estar disponible para estudio.

También hay diferencias geográficas grandes en cuanto al reporte. Por ejemplo, en un año la ciudad de Nueva York, en la cual reside 50% de la población del estado, reportó 98% de los brotes epidémicos de infecciones transmitidas por alimentos en el estado de Nueva York, y el estado de Connecticut reportó más brotes epidémicos que todos los estados del sureste estadounidense combinados.

El reporte de brotes epidémicos varía en gran medida

Además de los problemas con la obtención de muestras, los síndromes de intoxicación alimentaria enumerados en el cuadro 62-2 están bien identificados, con más de 70% de los casos de causa microbiana causados por *Salmonella*, *Clostridium perfringens* y *S. aureus*. Para infecciones bacterianas como las producidas por *Salmonella* y *Shigella*, que no son miembros normales de la flora fecal, establecer el diagnóstico con base en el aislamiento del microorganismo causal puede ser relativamente sencillo. Si las circunstancias indican intoxicación alimentaria por *C. perfringens* o *S. aureus*, la investigación incluye cultivos del vómito, de heces en la mayor parte de los casos y del alimento del cual se sospecha. En algunos casos es necesaria la detección de toxinas para establecer la causa y el origen. Tales investigaciones se coordinan mejor por autoridades de salud pública, quienes pueden atender las implicaciones legales y comunitarias del brote epidémico. Por ejemplo, una investigación de intoxicación alimentaria por *Salmonella* ocasionó el descubrimiento de que el dueño de un restaurante poseía un matadero de pollos en el interior del establecimiento. Aunque esta práctica proporcionaba pollo muy fresco, aseguraba la contaminación por *Salmonella* de la totalidad de los pollos.

Las autoridades sanitarias son idóneas para establecer la causa de la intoxicación alimentaria bacteriana

Diarrea nosocomial

El ambiente hospitalario no debe permitir la diseminación de las causas habituales de infecciones intestinales endémicas. Cuando ocurre una infección, por lo común puede rastrearse hasta un empleado que continúa trabajando mientras esté enfermo, o bien, hasta hallar que hay alimentos preparados fuera del hospital y que son introducidos en forma subrepticia por amigos o familiares de los pacientes. Las dos causas especiales de diarrea nosocomial son causadas por *E. coli* enteropatógena (EPEC) en lactantes y *Clostridium difficile* en pacientes tratados con antimicrobianos. Por fortuna, los brotes epidémicos de EPEC son poco comunes. *C. difficile* explica más de 90% de los casos del síndrome de los cuales inician desde diarrea leve hasta colitis seudomembranosa fulminante durante o después del tratamiento con antibióticos. La bacteria *C. difficile* toxigénica que causa la enfermedad puede residir en la flora intestinal del paciente antes de la administración del antimicrobiano o puede adquirirse por contaminación por parte de otro paciente en el hospital. Los rotavirus también pueden causar brotes epidémicos nosocomiales en lactantes.

EPEC, *C. difficile* y rotavirus pueden causar brotes epidémicos nosocomiales

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS GENERALES

Los procedimientos diagnósticos de laboratorio (que se resumen en el cuadro 62-1) incluyen estudio microscópico, cultivo, detección de toxinas y procedimientos serológicos. La utilidad relativa de cada uno de estos estudios es diferente para los diversos agentes causales. El método diagnóstico requiere que el médico valore las características clínicas y epidemiológicas del caso, que decida cuáles son los microorganismos que son la posible causa y que proporcione esta información al laboratorio de forma que se utilicen los procedimientos apropiados.

Estudio microscópico

El estudio microscópico es de utilidad en la valoración de las infecciones bacterianas cuando los resultados son positivos. La presencia de leucocitos polimorfonucleares o de sangre en heces se correlaciona con el microorganismo que produce la enfermedad por invasión, pero son comunes los resultados negativos falsos. Pueden observarse los leucocitos en preparaciones en fresco no teñidas, o bien, teñidas con azul de metileno; sin embargo, la ausen-

cia de leucocitos fecales no excluye una diarrea invasora. La observación y la identificación morfológica de amibas y flagelados en preparaciones teñidas o en fresco son el método primario por el cual se diagnostican las infecciones amibianas (*Entamoeba histolytica*) o por flagelados (*Giardia lamblia*). Los virus de la diarrea no pueden cultivarse en cultivos celulares, pero pueden detectarse por microscopia electrónica o por detección de antígenos de rotavirus.

El estudio microscópico de heces muestra la presencia de leucocitos y parásitos

La microscopia electrónica y la detección de antígenos son de utilidad para rotavirus

Cultivos

El aislamiento del agente causal es el método primario por el cual se diagnostican las infecciones por bacterias entéricas. En la fiebre tifoidea, el microorganismo por lo común está presente en heces en etapas iniciales de la enfermedad. Sin embargo, los hemocultivos suelen ser negativos en diarreas acuosas e infecciones disentéricas; en tales casos debe confiarse en los cultivos de heces para establecer el diagnóstico. Por fortuna, se han desarrollado varios medios selectivos y cultivos enriquecidos para la siembra directa, lo que permite el aislamiento del microorganismo infeccioso en presencia de flora normal predominante. Los medios selectivos se utilizan para diversos patógenos entéricos (cap. 4). Los medios de cultivo utilizados en forma habitual varían entre los laboratorios clínicos, pero deben incluir aquellos que son apropiados para *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter jejuni*. La diarrea causada por *E. coli* es un problema particular, porque los métodos que definen los mecanismos enterotoxigénicos, invasores o de otro tipo no son de utilidad práctica para los laboratorios clínicos.

Los hemocultivos son positivos en etapas iniciales de la fiebre tifoidea

Los cultivos de heces requieren el uso de medios selectivos para microorganismos comunes

Análisis de toxinas

La citotoxinas B de *C. difficile* pueden detectarse por sus efectos citopáticos en sistemas de cultivo celular. En la mayor parte de casos clínicos, existen toxinas suficientes para la detección directa en muestras de heces; este análisis a la fecha se encuentra disponible sólo en laboratorios de referencia. Los métodos que detectan toxinas A y B de *C. difficile* por aglutinación en látex e inmunoanálisis son de uso común hoy en día.

Los estudios de inmunoanálisis detectan toxinas de *C. difficile*

Detección de antígenos y anticuerpos

A la fecha, la detección de anticuerpos es útil en el diagnóstico de disentería mediana causada por *E. histolytica* y en casos de fiebre tifoidea. Ambas se consideran métodos auxiliares para el diagnóstico primario, que incluye la detección específica del microorganismo por métodos de cultivo y de revisión microscópica. Los reactivos se encuentran disponibles en el comercio para la detección de antígeno de rotavirus en heces por aglutinación en látex o por inmunoanálisis enzimático. Estos métodos tienen una sensibilidad comparable a la que se logra con la microscopia electrónica. Se han descrito métodos serológicos para muchas otras causas de infección gastrointestinal, pero en términos generales no se utilizan por la falta de sensibilidad, especificidad o por la disponibilidad de reactivos.

La serología por lo general es un método auxiliar

La detección de antígenos se encuentra disponible para rotavirus

OTRAS CAUSAS DE INFECCIÓN INTESTINAL

Pese a los avances recientes para definir las causas de infecciones entéricas, con seguridad existen más por descubrirse. Los microorganismos no mencionados en el cuadro 62-1, como *Aeromonas, Citrobacter* y *Plesiomonas,* por lo general se han relacionado con infecciones intestinales, pero aún no se cuenta con evidencia de su enteropatogenicidad para interpretar su aislamiento en casos individuales. Con los conocimientos disponibles a la fecha, no es de utilidad intentar el aislamiento de estos microorganismos a menos que exista evidencia epidemiológica fuerte, por ejemplo un brote epidémico transmitido por alimentos que apoye la interpretación de los resultados.

Aún falta evidencia de posibles causas de infección intestinal

Principios terapéuticos generales

En la mayor parte de las infecciones gastrointestinales, el objetivo terapéutico primario es el alivio de los síntomas, con particular atención a mantener el equilibrio de líquidos y electrólitos. Son variables los efectos de los medicamentos antidiarreicos comunes, como los compuestos que contienen subsalicilato o antiespasmódicos (loperamida), dependiendo de la causa. En términos generales, estos medicamentos pueden ser de utilidad para la diarrea acuosa causada por enterotoxinas, pero no para la disentería causada por invasión mucosa, y los antiespasmódicos pueden ser nocivos en el último caso. Los fármacos antimicrobianos no suelen estar indicados para la diarrea acuosa que cede en forma espontánea, pero pueden ser necesarios para infecciones entéricas más graves. Algunas infecciones entéricas, como la fiebre tifoidea, casi siempre se tratan con antimicrobianos. Los regímenes profilácticos para la diarrea del viajero han sido eficaces si se reconoce que no se pueden cubrir todas las posibles causas. En los capítulos individuales se encuentra más información, pero deben consultarse textos sobre enfermedades infecciosas para obtener recomendaciones específicas.

Siempre es de importancia mantener el equilibrio de líquidos y electrólitos

El tratamiento antimicrobiano se dirige principalmente a enfermedad invasora

CAPÍTULO 63

Infecciones de vías urinarias

Es común la colonización bacteriana de la orina en su trayecto (**bacteriuria**) y en ocasiones tiene como consecuencia la invasión microbiana de los tejidos que participan en la producción, transporte y almacenamiento de la orina. Las infecciones del aparato urinario superior, que consiste en riñón y pelvis, se conocen como **pielonefritis**. Las infecciones del aparato urinario inferior pueden afectar la vejiga (**cistitis**), uretra (**uretritis**) o próstata (**prostatitis**); esta última es un órgano genital que rodea y se comunica con el primer segmento de la uretra masculina. Todas las porciones del aparato urinario se unen por un medio líquido, y por tanto, la infección puede diseminarse a todas las áreas involucradas del aparato urinario.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección de vías urinarias (IVU) se encuentra entre las enfermedades más comunes, en particular en las mujeres. Su prevalencia depende del sexo y la edad. Casi 1% de los niños (muchos de los cuales presentan anomalías anatómicas o funcionales del aparato urinario) desarrollan infección durante el periodo neonatal. Se calcula que más de 20% de la población femenina sufre alguna forma de IVU a lo largo de su vida. La infección en la población de varones permanece como un trastorno poco común hasta la quinta década de la vida, cuando el incremento de volumen de la próstata empieza a interferir con el vaciamiento vesical. En personas de edad avanzada de ambos sexos la cirugía ginecológica o prostática, la incontinencia, instrumentación y cateterismo ureteral crónico incrementan las tasas de IVU hasta 30 a 40%. Un procedimiento aislado de cateterismo ureteral conlleva un riesgo de infección de 1% y puede ser de 10% en individuos con catéteres a permanencia.

Las mujeres jóvenes se infectan con frecuencia

La hipertrofia prostática está relacionada con la enfermedad en varones

PATOGENIA

La orina producida en el riñón y que avanza a través de la pelvis renal y uréteres a la vejiga es estéril en personas sanas. Sobreviene la infección cuando las bacterias alcanzan este entorno y tienen la capacidad de persistir. El acceso sigue principalmente una vía ascendente para las bacterias residentes o que son miembros transitorios de la flora perineal; estos microorganismos se derivan de la flora del colon, que se encuentra muy cercana. Las condiciones que crean el acceso son diversas, pero las de mayor importancia incluyen las relaciones sexuales, que pueden desplazar en forma transitoria las bacterias hacia la vejiga, lo cual coloca a la mujer en un riesgo particular por la corta longitud de la uretra. Se cree que los pasos en la patogenia para *E. coli*, el patógeno más común y mejor comprendido, por lo común representan lo que ocurre con otras bacterias patógenas que producen IVU. Otras manipulaciones de la uretra conllevan también riesgo, en particular las relacionadas con cateterismo. Las bacterias también pueden alcanzar las vías urinarias a través del torrente sanguíneo. Es obvio que esto es mucho menos común, porque requiere una infección descontrolada en otro sitio.

::: Infección de vías urinarias por *E. coli*, pág. 448

Las bacterias ascienden de la flora perineal

Hay asociación común con el coito

Los catéteres urinarios incrementan el riesgo

Para bacterias que alcanzan el aparato urinario, las principales fuerzas competitivas incluyen el rico contenido de nutrientes en la orina misma y la acción de lavado de la micción. La persistencia se ve favorecida por factores del hospedador que interrumpen o retardan el flujo urinario, como instrumentación, obstrucción o anomalías estructurales. En niños pequeños, los factores incluyen malformaciones congénitas y con la edad estos cambios incluyen aquellos que alteran la mecánica de la micción, como la hipertrofia prostática. Los factores bacterianos incluyen la capacidad de adherirse a la mucosa perineal y uroepitelio para producir los factores clásicos de virulencia como las enterotoxinas. *E. coli* es con mucho el patógeno más común y más potente de las infecciones de vías urinarias. Las bacterias productoras de ureasa del género *Proteus* se relacionan con formación de cálculos urinarios, que por sí mismos predisponen a la infección.

La obstrucción del flujo de orina incrementa el riesgo

La adherencia bacteriana favorece la persistencia

E. coli es el modelo de virulencia

AGENTES CAUSALES

Más de 95% de las infecciones de vías urinarias son causadas por bacilos gramnegativos, 90% de los cuales corresponde a *E. coli*. Otras enterobacterias, *Pseudomonas* y bacterias grampositivas cada vez se hacen más comunes en pacientes crónicos, complicados y hospitalizados. De las bacterias grampositivas, las más importantes incluyen a los enterococos. *Staphylococcus saprophyticus* es un estafilococo coagulasa-negativo que hoy en día se reconoce como la causa en una minoría significativa de infecciones sintomáticas en mujeres jóvenes con vida sexual activa. Las levaduras, en general las que pertenecen al género *Candida,* pueden aislarse de pacientes con catéteres urinarios que reciben tratamiento antibacteriano y en personas diabéticas, pero rara vez producen enfermedad sintomática.

::: infección de vías urinarias por *S. saprophyticus*, pág. 340

En su mayor parte son causadas por *E. coli*

Las enterobacterias y bacterias grampositivas aparecen con las complicaciones

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones clínicas de IVU son variables. Casi 50% de las infecciones no producen enfermedad identificable y se descubren de manera incidental durante una revisión médica general. Las infecciones en lactantes producen síntomas de naturaleza inespecífica, lo que incluye fiebre, vómito y retraso del crecimiento. Las manifestaciones en niños mayores y adultos, cuando están presentes, a menudo sugieren el diagnóstico y en ocasiones la ubicación de la infección en las vías urinarias.

Algunos casos cursan asintomáticos

Cistitis

Los síntomas de cistitis incluyen **disuria** (micción dolorosa), **polaquiuria** (micción frecuente) y **urgencia** (la necesidad imperiosa de acudir al baño). Estos datos son similares a los encontrados en la uretritis causada por enfermedades de transmisión sexual. Las manifestaciones clínicas de la cistitis son producidas por irritación de la superficie mucosa de la uretra y de la vejiga. Se diferencia clínicamente de la uretritis pura por su inicio más agudo, síntomas más intensos, presencia de bacteriuria, y hematuria en casi 50% de los casos. La orina a menudo es turbia y fétida y en ocasiones francamente hemorrágica. Los pacientes con cistitis también experimentan dolor espontáneo y a la palpación en la región suprapúbica. No suelen encontrarse manifestaciones sistémicas y fiebre a menos que la infección se disemine para afectar el riñón.

La irritación uretral difiere de las infecciones genitales

No suele haber fiebre

Pielonefritis

La presentación típica de la IVU alta consiste en **dolor en el flanco** y **fiebre** que exceda 38.3 °C; tales manifestaciones pueden ser precedidas o acompañarse de manifestaciones de cistitis. En pacientes con enfermedad más grave se observan escalofríos, vómito, diarrea y taquicardia. La exploración física revela dolor a la palpación en la región costovertebral y en ocasiones manifestaciones de choque séptico. En ausencia de obstrucción, las manifestaciones clínicas por lo común ceden en unos cuantos días, dejando los riñones funcionalmente intactos; sin embargo, se estima que entre 20 y 50% de las mujeres embarazadas con pielonefritis aguda tienen un parto prematuro, una de las consecuencias más graves de la IVU. En presencia de obstrucción, vejiga neurógena o reflujo vesicoureteral, las manifestaciones clínicas son más persistentes, produciendo en ocasiones necrosis de las papilas renales y afectación progresiva de la función renal con bacteriuria crónica. Si un cálculo renal o papila renal necrótica obstruye el uréter, ocurre dolor intenso en el flanco con irradiación a la región inguinal. El término "pielonefritis crónica" se utiliza para describir a los riñones cicatrizados, disminuidos de volumen, que a menudo se acompañan de afectación de la función renal. No existen conexiones conocidas entre la IVU y la pielonefritis crónica.

La fiebre y dolor en el flanco caracterizan a la enfermedad de la porción proximal del aparato urinario

En mujeres embarazadas constituye un factor de riesgo para el parto prematuro

La pielonefritis crónica podría no asociarse con datos clínicos de IVU

Prostatitis

La infección de la próstata por lo común se manifiesta con dolor en la región lumbar, región perirrectal y testículos; participa la misma bacteria que causa cistitis y pielonefritis. En la infección aguda, el dolor puede ser intenso y acompañarse de fiebre elevada, escalofríos y signos y síntomas de cistitis. El aumento de volumen por la inflamación puede ocasionar obstrucción de la uretra cercana con retención de orina. En el tacto rectal la próstata se encuentra con consistencia gomosa y sumamente dolorosa. La respuesta a la antibioticoterapia es buena, pero en ocasiones pueden desarrollarse formación de absceso, epididimitis, inflamación de las vesículas seminales o infección crónica. Por lo común la prostatitis aguda ocurre en adultos jóvenes; sin embargo, puede ocurrir después de la colocación de un catéter a permanencia en un varón de edad avanzada. Los pacientes con prostatitis crónica rara vez tienen el antecedente de un episodio agudo. Muchos cursan del todo asintomáticos en tanto que otros experimentan febrícula y disuria. La diseminación periódica de microorganismos prostáticos a la orina en la vejiga produce episodios recurrentes de cistitis. De hecho, es probable que la prostatitis crónica sea la causa principal de bacteriuria recurrente en varones. Los agentes causales son los mismos que causan cistitis y pielonefritis.

Las manifestaciones clínicas incluyen dolor lumbar y perirrectal

La enfermedad crónica es una causa de cistitis

DIAGNÓSTICO

Obtención de la muestra

El diagnóstico de IVU se basa en el análisis de orina normalmente estéril en busca de bacterias o reacción inflamatoria acompañante. Es decisivo para este estudio el uso de técnicas apropiadas para la obtención de las muestras. La orina se obtiene con mayor facilidad por micción espontánea; por desgracia, la orina obtenida por micción se encuentra invariablemente contaminada con flora de la uretra y en mujeres, por flora perineal y vaginal, lo que puede producir confusión al analizar los resultados de las pruebas de laboratorio. Los contaminantes nunca pueden ser eliminados por completo, pero puede disminuirse el número de contaminantes por la limpieza cuidadosa del espacio periuretral antes de la micción y al permitir que se deseche la porción inicial del flujo urinario antes de obtener la muestra para estudio. Este procedimiento de obtención **de una muestra de orina limpia a mitad de la micción** es el método preferido sobre el cateterismo para los procedimientos habituales, porque evita la introducción de microorganismos a la vejiga. Cuando los exámenes de laboratorio de tales muestras producen resultados dudosos o el paciente no puede cumplir con los requerimientos de la técnica de obtención de orina limpia, puede ser necesario el cateterismo o la aspiración suprapúbica con vejiga distendida.

La obtención de orina de la mitad del chorro tiene por objeto evitar la contaminación por el paso a través de la uretra

La obtención directa de muestras es un método confirmatorio

Para el diagnóstico de prostatitis se obtiene orina en tres segmentos, al interrumpir el flujo de orina. La primera micción se considera como un "lavado uretral". La muestra de la mitad del chorro se utiliza para valorar probable cistitis. Más tarde se realiza masaje prostático y se realiza una micción de la última porción de la orina con el fin de obtener un lavado de las secreciones prostáticas. Se comparan los resultados del cultivo cuantitativo. En la prostatitis es

de esperarse que la tercera muestra contenga el mayor número de patógenos.

Para la valoración de la prostatitis se requiere la micción en tres fracciones

Estudio microscópico

Casi 90% de los pacientes con IVU agudas sintomáticas tienen piuria (más de 10 leucocitos/mm^3 de orina); sin embargo, este resultado es común en una gran cantidad de enfermedades no infecciosas. Es más específica la presencia de cilindros de leucocitos, que se observan principalmente en pacientes con pielonefritis aguda. Un procedimiento más sensible y específico es un frotis de orina no centrifugada sometido a tinción de Gram. La presencia de al menos un microorganismo por campo de inmersión en aceite casi siempre indica infección bacteriana. La ausencia de leucocitos y bacterias en varios campos hace poco probable el diagnóstico de IVU; sin embargo, estos resultados no descartan una infección aguda sintomática, en especial en mujeres jóvenes, quienes pueden infectarse con un número pequeño de microorganismos. ::: Tinción de Gram de orina, pág. 453

La piuria sugiere infección de las vías urinarias, pero no es específica

La bacteria en frotis se correlaciona con bacteriuria

Pruebas de detección químicas

Varias pruebas de detección en orina, sin uso del microscopio, están disponibles en el comercio. Las más exitosas detectan esterasa leucocítica proveniente de células inflamatorias y la producción de nitratos producidos por metabolismo bacteriano. Aunque son simples desde el punto de vista técnico, la sensibilidad y especificidad de estos productos son similares a la del examen microscópico. Al igual que el examen microscópico, no detectan de manera fiable la bacteriuria con cifras inferiores a 10^5 organismos/ml.

La esterasa leucocítica detecta piuria

Urocultivo

Con base en estudios realizados hace casi 50 años, se demostró que el número de bacterias en la orina infectada es grande y por tanto la bacteriología cuantitativa es el estándar diagnóstico ideal para IVU. Quizá ninguna otra cifra en medicina se conozca mejor que la de 10^5 bacterias/ml de orina. Cifras superiores indican IVU, y cantidades más bajas sugieren contaminación. Se sabe que es posible orinar más de 10^5 bacterias contaminantes y que puede existir una IVU real con cantidades inferiores a 10^5 bacterias, como se ilustra en la **figura 63-1**. Prácticamente ninguna mujer con orina estéril (demostrado por métodos de punción suprapúbica) puede orinar una muestra estéril, incluso después de la limpieza periuretral. Los contaminantes de la orina obtenida por micción más a menudo son mezclas de flora vaginal que no están relacionadas con IVU, como lactobacilos, difteroides y estreptococos, pero también se incluyen patógenos urinarios. Por el contrario, se sabe que los recuentos bacterianos en casos de IVU constituyen un espectro que va de 10^2 a más de 10^6 bacterias/ml. Recuentos inferiores son típicos para la cistitis simple y cifras más elevadas se observan en casos de pielonefritis. Casi una tercera parte de las mujeres con IVU limitada a la vejiga presentan recuentos inferiores a 10^5 bacterias/ml.

Cifras superiores a 10^5 bacterias/ml son típicas para IVU

Los contaminantes pueden encontrarse en cifras superiores a 10^5 bacterias/ml

Los recuentos bacterianos pueden encontrarse en cifras inferiores a 10^5 bacterias/ml en IVU

Dada la superposición, la aplicación de estos datos a la práctica clínica requiere la asociación de la probabilidad epidemiológica con un hallazgo clínico. Si una mujer tiene síntomas de cistitis y un cultivo positivo para un patógeno urinario, la probabilidad de que dicha paciente sufra IVU es de 90%, incluso con recuentos bacterianos de 10^3 bacterias/ml. Si la mujer se encuentra asintomática, la probabilidad disminuye a 80% incluso con recuentos superiores a 10^5/ml. En este último caso, el cultivo debe repetirse antes de concluir que existe IVU. La micción de más de 10^5 del mismo contami-

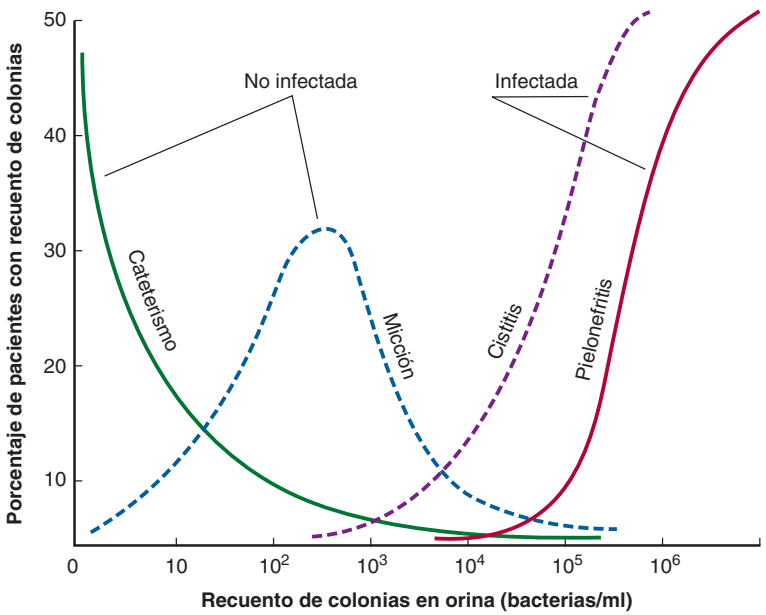


FIGURA 63-1. Cultivo cuantitativo de orina. Las bacterias se cuantifican de manera sistemática en un intervalo que va de 10 a más de 10^5. Las personas no infectadas presentan bacterias en la orina por contaminación de la flora perineal. Las cifras son pequeñas si la muestra se obtiene por cateterismo, pero la orina obtenida por micción (con el método de "mitad del chorro") contiene cifras más elevadas. Los pacientes con pielonefritis tienen cifras muy elevadas de bacterias, pero aquellos sólo con cistitis tienen cifras inferiores a 10^5.

nante en dos ocasiones consecutivas es poco probable. Éste no es motivo para repetir cultivos positivos en mujeres sintomáticas; las muestras obtenidas por cateterismo y por punción suprapúbica pueden considerarse como cifras exactas, porque provienen directamente de la vejiga.

La presencia de patógenos y de síntomas logra establecer el diagnóstico

En mujeres asintomáticas con resultados positivos debe repetirse el estudio

TRATAMIENTO

El tratamiento de la IVU se guía mejor por los resultados de cultivos y por las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. En casos de cistitis simple aislada en mujeres jóvenes, se asume que la causa a menudo es *E. coli* y se inicia tratamiento antimicrobiano empírico con base en el conocimiento de la susceptibilidad local de las cepas. Los fármacos más utilizados incluyen sulfonamidas y trimetoprim solo o en combinación con sulfametoxazol, el empleo de una fluoroquinolona o de nitrofurantoína. En la mayor parte de las áreas, se evita el uso de ampicilina porque las tasas de resistencia rebasan 25%. Para niños y personas con factores de riesgo o con infecciones recurrentes, el tratamiento empírico siempre debe confirmarse con cultivo y pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos. De la misma forma, la duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y el estado de riesgo del paciente. El éxito del tratamiento puede vigilarse con cultivos de orina a intervalos de una a dos semanas después de completar el tratamiento.

Es común la administración de tratamiento empírico

La resistencia limita el uso de ampicilina

PREVENCIÓN

Aquellos casos con varios episodios sintomáticos por año deben recibir quimioprofilaxis a largo plazo y con dosis bajas. En mujeres cuyas recurrencias se relacionan con la actividad sexual, la administración de un fármaco quimioprofiláctico puede limitarse al periodo inmediato siguiente al coito. En niños y varones infectados y en personas que experimentan recaídas de IVU debe llevarse a cabo un estudio con pielografía intravenosa para detectar y corregir cualquier factor que cause o que predisponga a la infección.

La quimioprofilaxis puede ser eficaz

CAPÍTULO 64

Infecciones genitales

Las infecciones genitales son las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes; algunos ejemplos de infecciones genitales que no corresponden a ITS incluyen vaginitis secundaria a tratamiento con antibióticos y epididimitis en personas de edad avanzada. Los microorganismos más comunes en casos de ITS son *Chlamydia trachomatis*, papilomavirus, virus del herpes simple, *Neisseria gonorrhoeae* y, el más preocupante, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Agentes adicionales que se diseminan por contacto sexual incluyen virus de la hepatitis B, citomegalovirus, sífilis, chancroide y linfogranuloma venéreo. El **cuadro 64-1** lista los principales patógenos de transmisión sexual y los síndromes patológicos relacionados con ellos; estas infecciones se revisan con detalle en los capítulos relacionados con los agentes causales.

Dependiendo del patógeno, la enfermedad producida puede ser local o sistémica; para las ITS locales, por ejemplo aquellas producidas por clamidia, las manifestaciones más comunes incluyen inflamación (p. ej., uretritis, cervicitis), que puede ser notada o no por el paciente. En algunos casos puede haber afección de estructuras profundas con diseminación de la infección más allá del sitio local por extensión directa (p. ej., epididimitis, salpingitis). Al igual que con otras enfermedades infecciosas, algunas de éstas pueden obtener el acceso al torrente sanguíneo y producir síntomas sistémicos y diseminarse a otros órganos. Las ITS sistémicas producen infección más allá del sitio genital como parte de su patogenia básica (p. ej., VIH, hepatitis B, sífilis); la sífilis produce lesiones genitales locales, pero no la hepatitis B ni el VIH. Los síndromes clínicos más comunes se revisan a continuación.

Algunas ITS inician como infecciones localizadas; otras son sobre todo afecciones sistémicas

ÚLCERAS GENITALES

Las lesiones ulcerosas únicas o múltiples en los genitales constituyen una de las manifestaciones más comunes de ITS. Las infecciones pueden iniciar como pápulas o pústulas y evolucionar a la formación de úlceras. El **cuadro 64-2** menciona las causas y principales características de las úlceras genitales. La naturaleza de la úlcera y si son o no dolorosas son características significativas para el diagnóstico diferencial. La úlcera de la sífilis (chancro) por lo común es única, de consistencia firme e indurada pero indolora, en tanto que las úlceras genitales por herpes a menudo son múltiples y dolorosas. La valoración de úlceras genitales por lo general se dirige a la diferenciación del herpes genital (la causa más común en países industrializados) y de sífilis de las lesiones por otras causas. En los estudios de laboratorio debe hacerse énfasis en que las pruebas serológicas y la microscopia directa pueden ser negativas al momento de presentación de un chancro sifilítico y que los cultivos para virus del herpes simple suelen ser positivos de lesiones vesiculares, pustulares o ulcerosas pero pueden ser negativos en áreas con costra. El chancroide es una infección causada por *Haemophilus ducreyi* que es relativamente poco común en países desarrollados; el diagnóstico puede sugerirse por microscopia directa pero se requieren medios de cultivo selectivos especiales. El granuloma inguinal es una enfermedad que se observa principalmente en países en vías de desarrollo y se caracteriza por pápulas o úlceras genitales crónicas, persistentes. Es causada por *Calymmatobacterium granulomatis*, un bacilo gramnegativo encapsulado que no crece en medios artificiales. El diagnóstico suele establecerse por examen con improntas teñidas por los métodos de Wright o de Giemsa de muestras de biopsia en que se hallan cocobacilos encapsulados agrupados en el citoplasma de células mononucleares.

El dolor y la induración son las principales características en el diagnóstico diferencial

C. granulomatis muestra bacilos gramnegativos encapsulados en impronta teñidas

VERRUGAS GENITALES

Las verrugas genitales pueden ser causadas por virus del papiloma humano (HPV, condiloma acuminado) o por *Treponema pallidum* (condiloma plano). De los más de 100 genotipos de HPV, los tipos 6 y 11 son las causas predominantes de verrugas genitales. Los tipos 16 y 18 tienen asociación muy estrecha con cáncer cervicouterino y son una causa menos común de verrugas. Los condilomas planos son erosiones mucosas indoloras, verrugosas, que se desarrollan en sitios calientes, húmedos, como los genitales y perineo en casi una tercera parte de los casos de sífilis secundaria. El examen de campo oscuro es invariablemente positivo, al igual que las pruebas serológicas treponémicas y no treponémicas.

Existen varios genotipos de HPV

URETRITIS

La uretritis por lo común se manifiesta con disuria, secreción ureteral o ambas. La secreción puede ser lo suficientemente intensa para ser el síntoma principal, o bien puede exprimirse de la uretra. Las principales causas de uretritis son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, seguida por *Mycoplasma genitalium* y virus del herpes simple. La infección con más de un microorganismo es común, en particular las infecciones combinadas por clamidia y gonococo. Hasta en 20% de los casos no se identifica la causa, pero probablemente sean infecciosas.

C. trachomatis y *N. gonorrhoeae* a menudo producen infección simultánea

CUADRO 64-1 Microorganismos y enfermedades de transmisión sexual causadas por ellos

MICROORGANISMO	SÍNDROME O ENFERMEDAD
Bacterias	
Neisseria gonorrhoeae	Uretritis, cervicitis, proctitis, faringitis, conjuntivitis, endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica, perihepatitis, bartholinitis, infección gonocócica diseminada
Chlamydia trachomatis	Uretritis no gonocócica, epididimitis, cervicitis, salpingitis, conjuntivitis de inclusión, neumonía en lactantes, tracoma, linfogranuloma venéreo
Mycoplasma genitalium	Uretritis no gonocócica
Treponema pallidum	Sífilis, condilomas planos
Haemophilus ducreyi	Chancroide
Calymmatobacterium granulomatis	Granuloma inguinal
Virus	
VIH	SIDA, complejo relacionado con SIDA, SIDA congénito y perinatal, meningitis aséptica, síndromes neurológicos subagudos, adenopatía generalizada persistente, infección asintomática
Virus del herpes simple	Herpes genital primario y recurrente, meningitis aséptica, herpes neonatal
Virus del papiloma humano	Condilomas acuminados, papilomas laríngeos en el recién nacido, carcinoma cervicouterino
Citomegalovirus	Mononucleosis infecciosa negativa para anticuerpos heterófilos, defectos congénitos
Virus de hepatitis B	Hepatitis B, infección aguda y crónica
Virus de molusco contagioso	Molusco contagioso genital
Protozoarios	
Trichomonas vaginalis	Vaginitis por tricomonas
Hongos	
Candida albicans	Candidiasis vulvovaginal y peniana
Ectoparásitos	
Phthirus pubis	Pediculosis púbica
Sarcoptes scabiei	Escabiosis

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

El diagnóstico de gonorrea se establece sobre todo por cultivo, aunque el examen directo (tinción de Gram, análisis de DNA) puede ser suficiente en personas sintomáticas. Los análisis basados en DNA son comparables al cultivo con fines de detección. Las técnicas sin cultivo desarrolladas en fechas recientes (p. ej., amplificación de ácidos nucleicos) son superiores a los cultivos para la detección de *C. trachomatis*, en tanto que el cultivo es la prueba más apropiada para el virus del herpes simple. El tratamiento depende del agente causal y de si la enfermedad ha progresado más allá de una afección local. Los regímenes empíricos se dirigen a las dos causas más comunes, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. En el caso de gonorrea, se recomienda el tratamiento simultáneo para clamidiosis, a menos que se haya excluido de manera específica. En términos generales se sigue el mismo método para la epididimitis y la cervicitis.

Se dispone de métodos basados en DNA o en cultivo

Por lo común se recomienda el tratamiento combinado

EPIDIDIMITIS

La hinchazón unilateral del epidídimo es una enfermedad clínica común en varones con vida sexual activa; por lo general es dolorosa, con fiebre e hinchazón aguda unilateral del testículo, que en ocasiones se confunde con torsión testicular. Antes de la era de los antibióticos, casi 10 a 15% de las infecciones gonocócicas no tratadas producían epididimitis. En países desarrollados, las dos causas más comunes de epididimitis son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, en especial en varones jóvenes. En varones mayores de 35 años de edad y en homosexuales, las enterobacterias y el estafilococo coagulasa-negativo también pueden causar la enfermedad, tal vez por reflujo de orina infectada hacia el epidídimo. El tratamiento depende de la demostración del agente causal en muestras uretrales o en aspirados de epidídimo (véase el tratamiento de la uretritis para consideraciones adicionales).

Las infecciones gonocócicas y por clamidia son más comunes en varones de 35 años de edad y más jóvenes

Las enterobacterias y *S. epidermidis* son comunes en varones de mayor edad

CERVICITIS

Las causas microbianas de infecciones cervicouterinas son variadas; *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* causan endocervicitis, y el virus del herpes simple puede infectar el epitelio escamoso estratificado del ectocérvix. La manifestación clínica principal de cervicitis es la secreción vaginal mucopurulenta. El cuello uterino se encuentra

CUADRO 64-2 Causas de ulceraciones genitales

ENFERMEDAD	TIPO DE LESIÓN	TIPO DE ADENOPATÍA INGUINAL[a]	DIAGNÓSTICO
Herpes genital	Múltiples vesículas agrupadas que coalescen para formar úlceras dolorosas	Dolorosas, aisladas, no supurativas	Cultivo viral, inmunoanálisis enzimático, PCR
Chancroide	Úlceras superficiales, dolorosas, no induradas	Supurativas	Cultivos en medios especiales
Sífilis	Úlceras induradas, no dolorosas	Consistencia gomosa	Examen en campo oscuro o por anticuerpo fluorescente, serología
Linfogranuloma venéreo	Úlceras o pápulas pequeñas indoloras que por lo común han cicatrizado al momento de la presentación	Adenopatía aislada que evoluciona a fístulas supurativas	Cultivos en medios especiales, serología
Granuloma inguinal	Lesiones indoloras papulares, nodulares o ulcerosas	"Seudobubón" causado por inducación del tejido subcutáneo en el área inguinal	Tinción de Giemsa de tejido de biopsia

[a] Afección de los ganglios inguinales.

friable e inflamado y hay leucocitos polimorfonucleares en el exudado; se requieren cultivos para clamidia, gonococo y de virus para demostrar el agente causal. El tratamiento depende del agente causal involucrado (véase la sección de tratamiento de uretritis para consideraciones adicionales).

Las infecciones gonocócicas, por clamidia y por virus del herpes simple son las más comunes

VAGINITIS Y LEUCORREA

La secreción vaginal sintomática puede ocurrir sola o en combinación con salpingitis, endometritis o cervicitis. La valoración incluye exploración pélvica, cultivos cervicouterinos en busca de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* y estudio microscópico de la secreción. La medición del pH de la secreción puede ser de utilidad. La exploración pélvica es eficaz para establecer si existe dolor a la palpación en el útero, anexos o cuello uterino y si el origen de la secreción es este último o la vagina.

La exploración pélvica ayuda a definir sitios importantes de infección

Los datos clínicos y de laboratorio varían con el agente causal. *Candida albicans* por lo general produce vulvovaginitis relacionada con prurito y eritema de la región vulvar y la secreción tiene consistencia de requesón. La demostración microscópica de levaduras y seudomicelios en preparaciones con tinción de Gram o con adición de hidróxido de potasio en la secreción confirma el diagnóstico. *Trichomonas vaginalis* por lo común produce secreción vaginal espumosa, purulenta. El pH es variable (por lo general de más de 5.0) y se observan numerosas tricomonas móviles y leucocitos polimorfonucleares en las preparaciones en fresco.

La vaginitis por *Candida* causa prurito y secreción viscosa

La infección por tricomonas produce secreción espumosa

La vaginosis bacteriana, antes conocida como "vaginitis inespecífica", es la forma más común de vaginitis en mujeres. Se asocia con proliferación excesiva de múltiples miembros de la flora vaginal anaerobia, *Mycoplasma genitalium* y bacilos gramnegativos pequeños (*Gardnerella vaginalis*) que durante algún tiempo se consideraron la causa única de la enfermedad. La secreción vaginal en casos de vaginosis bacteriana es amarillenta, homogénea y se adhiere a las paredes vaginales. El pH se encuentra por arriba de 5.0. La adición de hidróxido de potasio (KOH) a la secreción vaginal produce un olor a pescado como consecuencia de la volatilización de aminas. La tinción de Gram muestra modificación de la flora habitual con lactobacilos a uno de los múltiples cocobacilos gramnegativos. Las células guía son células del epitelio vaginal cubiertas por *G. vaginalis* que se observan a menudo. El tratamiento depende del agente causal.

La vaginosis bacteriana consiste en la modificación de la flora con proliferación excesiva de bacterias anaerobias

La adición de KOH a la secreción produce un olor a pescado (aminas)

Las células guía se encuentran presentes y no hay lactobacilos

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Las manifestaciones clínicas de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) varían, pero en términos generales incluyen dolor hipogástrico desencadenado por el movimiento del cuello uterino o por la palpación de los anexos o del área endometrial. Casi 50% de los casos son causados por *N. gonorrhoeae*. La EIP no gonocócica tiene una causa compleja y en ocasiones polimicrobiana, lo que incluye *C. trachomatis*, *Bacteroides*, estreptococos anaerobios y *Mycoplasma hominis* solos o en diversas combinaciones. En términos generales, la EIP no gonocócica es más leve que la asociada con *N. gonorrhoeae*. La incidencia de EIP es 5 a 10 veces más frecuente en mujeres con dispositivos intrauterinos que en aquellas que no utilizan este método anticonceptivo. El diagnóstico se establece con mayor fiabilidad por el cultivo de aspirado peritoneal del fondo de saco vaginal. El tratamiento de la EIP es complejo por las múltiples causas y la relativa inaccesibilidad para obtener una muestra para el diagnóstico definitivo.

Múltiples agentes causales, predomina el gonococo

La incidencia es más elevada con el uso de dispositivos intrauterinos

LINFADENITIS

La linfadenitis inguinal puede observarse en varias ITS, sobre todo en la infección primaria por virus del herpes simple y en el linfo-

granuloma venéreo. Esta última es causada por una cepa específica de *C. trachomatis*. Puede iniciar como una úlcera genital pequeña, que con frecuencia es pasada por alto. Más a menudo, la primera manifestación de linfogranuloma venéreo es una linfadenitis inguinal con hinchazón dolorosa a la palpación, que puede supurar y drenar de manera espontánea si no se inicia tratamiento. La sífilis primaria puede relacionarse con adenomegalia inguinal unilateral o bilateral, pero estos ganglios no suelen ser dolorosos a la palpación. La sífilis secundaria puede relacionarse con linfadenopatía generalizada. La infección primaria por virus del herpes simple en los genitales puede relacionarse con linfadenitis inguinal dolorosa, pero eso no ocurre en la infección recurrente por herpes genital.

Adenopatía generalizada en casos de sífilis secundaria

SÍNDROMES SISTÉMICOS

Como ya se mencionó, algunas ITS pueden manifestarse como enfermedad importante fuera del aparato genital; esto incluye alteraciones como sífilis, hepatitis B y SIDA, cuyas consecuencias más devastadoras no se encuentran en sitios genitales. Tales enfermedades pueden tener elevada complejidad, afectando múltiples órganos y produciendo enfermedad de por vida. Estos microorganismos y las enfermedades que producen se revisan mejor en los capítulos específicos que se refieren a cada microorganismo.

Los efectos más graves de la sífilis, hepatitis B y SIDA ocurren fuera del aparato genital

CAPÍTULO 65

Infecciones del sistema nervioso central

El cerebro, cerebelo, tronco encefálico, médula espinal y las membranas que los recubren (meninges) constituyen el sistema nervioso central (SNC); debido a las características anatómicas y fisiológicas singulares del SNC, las infecciones de este sitio pueden constituir un reto especial para los microbiólogos y los médicos. El SNC está rodeado por una cubierta ósea rígida y es muy vulnerable a los efectos de la inflamación y edema: sus funciones reguladoras de la vida son cruciales y sus necesidades metabólicas para mantener dichas funciones pueden alterarse con facilidad por la infección, con la resultante acidosis local, hipoxia y destrucción de células nerviosas. Así, los efectos del incremento de la presión, anomalías bioquímicas y necrosis hística pueden ser intensos y en ocasiones irreversibles. Un mecanismo de defensa especializado del SNC es la barrera hematoencefálica, que reduce el paso de agentes infecciosos y posibles metabolitos tóxicos hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejidos así como para regular la tasa de transporte de proteínas plasmáticas, glucosa y electrólitos. Cuando se desarrolla la afección del SNC, esta barrera también impone dificultades para el control; algunos fármacos antimicrobianos y factores inmunitarios del hospedador, por ejemplo las inmunoglobulinas y complemento, no pasan con facilidad desde la sangre al sitio de infección, como ocurre con otros tejidos.

La barrera hematoencefálica afecta el acceso de los microbios, factores inmunitarios y antimicrobianos

Dentro del encéfalo se encuentran los ventrículos, cavidades en las cuales el LCR es producido de manera activa, principalmente por estructuras especializadas denominadas **plexos coroideos**. El LCR ocupa los ventrículos laterales en cada mitad del encéfalo, circula hacia el tercer ventrículo y más tarde pasa a través del acueducto cerebral para salir por un orificio hacia el tronco del encéfalo. De las cisternas a la base del encéfalo, el LCR circula en el espacio subaracnoideo sobre la totalidad del SNC, lo que incluye la médula espinal, para proporcionar nutrientes y actúa como cojín hidráulico para tales estructuras. Se reabsorbe principalmente por el sistema venoso mayor en las meninges. La obstrucción del flujo normal del LCR, ya sea en los sistemas interno (ventricular) o externo (subaracnoidea), puede ocasionar incremento de la presión intracraneal porque la producción de LCR en los plexos coroideos continúa en los ventrículos. Puede ocurrir afectación del flujo o de la reabsorción normal como consecuencia de inflamación o fibrosis subsiguiente, ocasionando dilatación de los ventrículos y compresión del tejido encefálico, trastorno conocido como **hidrocefalia**.

El LCR se produce de manera continua en los plexos coroideos

La obstrucción del flujo de LCR o su falta de reabsorción ocasiona hidrocefalia

VÍAS DE INFECCIÓN

La mayor parte de las infecciones del SNC parece ser consecuencia de diseminación hematógena; por ejemplo, la bacteriemia o viremia ocasionadas por infección de tejidos en sitios distantes al SNC pueden ocasionar penetración de la barrera hematoencefálica. Ejemplos de agentes infecciosos que a menudo infectan el SNC por esta ruta son *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* y virus como enterovirus y virus de parotiditis (**cuadros 65-1 y 65-2**). La fuente inicial de infección que ocasiona invasión del torrente sanguíneo puede estar oculta (p. ej., infección de los tejidos reticuloendoteliales) o ser evidente (p. ej., neumonía, faringitis, absceso cutáneo, celulitis o endocarditis bacteriana). En ocasiones la ruta de infección proviene de un foco cercano o contiguo al SNC. Las posibles fuentes incluyen infección del oído medio (otitis media), mastoiditis, sinusitis o infecciones piógenas de piel o hueso. La infección puede extenderse directamente al SNC, indirectamente a través de vías venosas o por las vainas de los nervios espinales y de los pares craneales.

La diseminación hematógena es el acceso más común al SNC

Ocurre diseminación directa de focos adyacentes infectados como el oído medio

En algunos casos, un foco infeccioso contiguo o distante podría no ser necesario para producir la infección del SNC. Si existe un defecto anatómico en las estructuras que rodean el SNC, los agentes infecciosos pueden lograr el acceso con facilidad a sitios vulnerables y establecerse. Tales defectos pueden ser inducidos por situaciones traumáticas o quirúrgicas, o bien, como consecuencia de malformaciones congénitas. Por ejemplo, las fracturas de la base de cráneo pueden producir una comunicación entre el SNC y los senos paranasales, conductos nasales (defectos en la placa cribiforme), mastoides u oído medio. Todos estos sitios se encuentran contiguos al aparato respiratorio superior, lo que permite que miembros potencialmente patógenos de la flora respiratoria logren acceso con facilidad al SNC. Los procedimientos neuroquirúrgicos también crean una comunicación transitoria entre el ambiente externo y el SNC, que puede contaminarse con facilidad. Dicho riesgo puede incluir cuerpos extraños como derivaciones o drenajes externos

CUADRO 65-1 Causas comunes de infecciones purulentas del SNC

GRUPO DE EDAD	AGENTE CAUSAL
Recién nacidos (< 1 mes de edad)	Estreptococos del grupo B (los más comunes), *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella* y otras bacterias entéricas gramnegativas
Lactantes y niños	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*
Adultos	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*
Circunstancias especiales	
Meningitis o abscesos intracraneales relacionados con traumatismos, neurocirugía o cuerpos extraños intracraneales	*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. pneumoniae*, bacterias grampositivas y gramnegativas anaerobias; *Pseudomonas*
Absceso intracraneal no relacionado con traumatismo o cirugía	Estreptococos microaerofílicos o anaerobios, bacterias anaerobias gramnegativas (a menudo mezcla de flora aerobia y anaerobia del aparato respiratorio superior)

que pueden colocarse para el tratamiento de la hidrocefalia. Estos cuerpos extraños, cuando sufren colonización, pueden actuar como focos de infección crónica.

Las lesiones traumáticas, quirúrgicas o congénitas pueden permitir el acceso directo

Los cuerpos extraños implantados, por ejemplo las derivaciones, incrementan el riesgo

Los defectos congénitos, como los mielomeningoceles o trayectos sinusales a través del cráneo o columna vertebral, pueden ser orígenes de infección del SNC. Estos últimos pueden ser pasados por alto; el orificio del seno puede ser una hendidura pequeña en la superficie cutánea o en ocasiones puede abrir hacia el tubo digestivo. Una meningitis purulenta recurrente o patógenos inusuales en un hospedador por lo demás sano deben hacer surgir la sospecha de tales defectos.

Quizá la vía menos común de infección de SNC son las vías intraneurales. Los agentes capaces de diseminación intraneural al SNC incluyen el virus de la rabia (presumiblemente sobre nervios sensoriales periféricos), virus del herpes simple (a menudo, pero no en forma exclusiva, a través de las raíces del nervio trigémino o de nervios sacros), poliovirus y quizá algunos togavirus.

Las vías intraneurales son útiles para unos cuantos virus

Los abscesos del SNC requieren mención especial. Aunque relativamente poco comunes en comparación con otras infecciones del SNC, constituyen un problema clínico y microbiológico especial. Tales abscesos pueden encontrarse en los tejidos del SNC (p. ej., absceso cerebral; **figura 65-1**) o localizarse en los espacios subdurales o epidurales. En ocasiones se desarrollan como complicación de la meningitis piógena. Más a menudo, los abscesos del SNC se producen por embolización de bacterias u hongos de focos distantes,

CUADRO 65-2 Infecciones virales agudas primarias del SNC

AGENTE CAUSAL	PRINCIPAL GRUPO DE EDAD AFECTADO	PREDOMINIO ESTACIONAL
Enterovirus	Lactantes, niños	Verano-otoño
Parotiditis	Niños	Invierno-primavera
Virus del herpes simple		
Tipo 1	Adultos	Ninguno
Tipo 2	Recién nacidos, adultos jóvenes	Ninguno
Arbovirus		
Encefalitis equina occidental	Lactantes, niños	Verano-otoño
Encefalitis de San Luis	Adultos mayores de 40 años	Verano-otoño
Encefalitis de California	Niños en edad escolar	Verano-otoño
Encefalitis equina oriental	Lactantes, niños	Verano-otoño
Encefalitis del Nilo occidental	Adultos	Verano-otoño
Rabia	Todas las edades	Verano-otoño
Sarampión	Lactantes, niños	Primavera
Varicela-zoster	Lactantes, niños	Primavera
Coriomeningitis linfocítica	Adultos, niños	Ninguna
Virus de Epstein-Barr	Niños, adultos jóvenes	Ninguna
Otros (p. ej., mixovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus)	Todas las edades	Variable

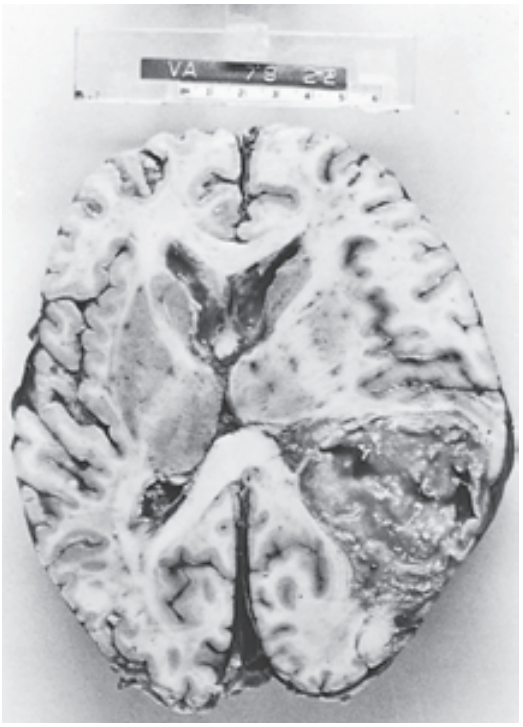


FIGURA 65-1. Corte coronal de un encéfalo que muestra un absceso mal encapsulado.

como endocarditis o absceso pulmonar piógeno; por extensión de focos contiguos de infección (p. ej., sinusitis o mastoiditis) o por complicaciones de cirugía o traumatismo no quirúrgico.
Los abscesos presentan problemas diagnósticos y pueden localizarse en el encéfalo o en espacios subdurales o epidurales

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Deben comprenderse varios términos aplicados a menudo para las infecciones del SNC. **Meningitis purulenta** se refiere las infecciones de las meninges relacionadas con exudado inflamatorio agudo, intenso y suele ser causada por infección bacteriana. Tales infecciones con frecuencia afectan el tejido del SNC en grados variables y a menudo el sistema ventricular también está involucrado (ventriculitis). La mayor parte de los casos de meningitis purulenta son de inicio agudo y progresivo y se caracteriza por fiebre, rigidez de cuello, irritabilidad y grados variables de disfunción neurológica, que sin tratamiento, por lo común progresan a resultados letales. Hay grandes cantidades de leucocitos polimorfonucleares en el LCR de casos con infección establecida.
Inicio súbito y progresivo con rigidez de cuello y disfunción neurológica
Por lo común letales sin tratamiento

La **meningitis crónica** tiene un inicio más insidioso con progresión de los signos y síntomas a lo largo de semanas. Suele ser causada por micobacterias u hongos que producen cambios inflamatorios granulomatosos, pero en ocasiones los causantes son protozoarios (**cuadro 65-3**). La respuesta celular en el LCR refleja la naturaleza inflamatoria crónica de la enfermedad.
Las infecciones granulomatosas son crónicas

CUADRO 65-3 Otras causas de infecciones del SNC

ENFERMEDAD	AGENTE CAUSAL
Infección granulomatosa crónica	*Mycobacterium tuberculosis*[a]
	Coccidioides immitis
	Cryptococcus neoformans
	Histoplasma capsulatum
Infecciones parasitarias	
Protozoarios	*Toxoplasma gondii*[b]
	Trypanosoma
	Acanthamoeba spp.
Nematodos	*Toxocara*
	Trichinella spiralis
	Angiostrongylus cantonensis
Cestodos	*Taenia solium* (cisticercosis)
Otros	*Leptospira*
	Treponema pallidum
	Borrelia burgdorferi

[a] La meningitis tuberculosa puede manifestarse como enfermedad aguda o crónica progresiva.
[b] La toxoplasmosis del SNC por lo común se observa en infecciones congénitas o en hospedadores con inmunodepresión.

Meningitis aséptica es un término utilizado para describir un síndrome de inflamación meníngea relacionado más a menudo con incremento de las células (pleocitosis), sobre todo linfocitos y otras células mononucleares en el LCR y la ausencia de bacterias u hongos fácilmente cultivables. Se asocia más a menudo con infecciones virales y con frecuencia cede en forma espontánea. El síndrome también puede ocurrir en la sífilis y en algunas otras enfermedades por espiroquetas, en respuesta a la presencia de fármacos o sustancias radiopacas en el LCR, o bien, por tumores o hemorragias que afectan las meninges o el espacio subaracnoideo. El sitio primario de inflamación es en las meninges, sin evidencia clínica de afección de los tejidos neurales. Los pacientes pueden tener fiebre, cefalea y rigidez de cuello o espalda, náusea y vómito.
La meningitis aséptica con frecuencia es de origen viral
Otras causas incluyen sífilis

La **encefalitis** también implica una causa principalmente viral; sin embargo, las enfermedades desmielinizantes agudas o crónicas con o sin inflamación también deben considerarse en el diagnóstico. Este último grupo incluye los síndromes de encefalomielitis alérgica o posinfecciosa, de los cuales la causa y patogenia no siempre se definen con claridad. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de encefalitis se aplica a pacientes que pueden o no mostrar en el LCR signos compatibles con meningitis aséptica, pero también muestran evidencia objetiva de disfunción del SNC (p. ej., convulsiones, parálisis y trastornos mentales). Muchos médicos utilizan el término **meningoencefalitis** para describir situaciones del paciente en el cual hay manifestaciones meníngeas y encefálicas.
Son más comunes las causas virales y posinfecciosas

Con el término **poliomielitis** se hace referencia a la destrucción selectiva de las células motoras en el asta anterior en la médula espinal, en el tronco del encéfalo o en ambos que conduce a debilidad o pará-

lisis de grupos musculares y en ocasiones a insuficiencia respiratoria. Por lo común se asocia con meningitis aséptica y, en ocasiones, con encefalitis. Los poliovirus son una causa importante de este síndrome, aunque también se ha implicado a los virus Coxsackie (principalmente el tipo A7) y otros enterovirus, como el enterovirus 71. La característica distintiva de la poliomielitis es parálisis flácida simétrica.

La destrucción de células del asta anterior por virus causa parálisis

Otros dos síndromes del sistema nervioso central tal vez relacionados con infección requieren una descripción breve. La **polineuritis aguda** es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso periférico que se caracteriza por parálisis flácida simétrica de los músculos. En la mayor parte de los casos no se encuentra una causa específica; sin embargo, algunos se han relacionado con toxinas de *Corynebacterium diphtheriae* e infecciones por patógenos entéricos bacterianos, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr. El **síndrome de Reye** (encefalopatía con infiltración adiposa de las vísceras) es un proceso agudo no inflamatorio que suele observarse en la infancia, en el cual se desarrollan edema cerebral, disfunción hepática e hiperamonemia en 2 a 12 días después del inicio de una infección viral sistémica. Los virus de la influenza A y B y el virus de varicela-zóster son los implicados más a menudo en este síndrome, aunque se desconoce la patogenia precisa. El tratamiento concomitante con salicilatos es un factor importante.

La polineuritis aguda afecta el sistema nervioso periférico

Se precipita síndrome de Reye por el tratamiento con salicilatos para infecciones virales sistémicas

AGENTES CAUSALES COMUNES

Las causas de infecciones del SNC son numerosas, como se ilustra en los cuadros 65-1 a 65-3. La meningitis purulenta aguda por lo común es causada por uno de tres microorganismos: *H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis* o *S. pneumoniae*. La incidencia de meningitis por *H. influenzae* se ha reducido de manera notable en EUA como consecuencia de la inmunización sistemática. En infecciones neonatales, los estreptococos del grupo B o *Escherichia coli* son los implicados más a menudo. Sin embargo, muchas otras bacterias pueden causar ocasionalmente la enfermedad si logran el acceso a las meninges.

La meningitis purulenta aguda es causada por patógenos encapsulados

De las causas virales de enfermedad aguda del SNC, las categorías encontradas más a menudo incluyen enterovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del herpes simple, Epstein-Barr y virus transmitidos por artrópodos. En EUA, los enterovirus provocan la mayor proporción de infecciones. Las infecciones virales del SNC pueden manifestarse clínicamente como meningitis aséptica, encefalitis, poliomielitis o cualquier combinación de éstas. La edad del paciente y la temporada en la que ocurre la infección pueden facilitar en cierta medida la predicción de cuáles son los agentes involucrados (cuadro 65-2); otros factores epidemiológicos, ecológicos y clínicos relacionados con estas infecciones se revisan en los capítulos individuales relacionados con grupos específicos de virus.

La enfermedad viral aguda tiene diversas manifestaciones

La estacionalidad y edad del paciente son indicios importantes

Las infecciones virales lentas del SNC, como la panencefalitis esclerosante subaguda (por el virus del sarampión o en ocasiones por virus de la rubéola congénita), el síndrome de encefalopatía por inmunodeficiencia adquirida, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (por poliomavirus JC) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (virus "no convencionales") se revisan en los capítulos 10, 18, 19 y 20, respectivamente. Otras causas importantes de infecciones del SNC (cuadro 65-3) que nunca deben pasarse por alto incluyen *Mycobacterium tuberculosis* y las micosis profundas (en especial *Cryptococcus neoformans* y *Coccidioides immitis*). Estas infecciones crónicas pueden ser insidiosas en el inicio y simular otros procesos, con lo que podría retrasarse el diagnóstico apropiado.

Las meningitis crónicas son causadas por agentes de crecimiento lento

Por último, deben considerarse las causas no infecciosas de enfermedad del SNC en el diagnóstico diferencial, entre ellas están: (1) trastornos metabólicos como hipoglucemia, coma diabético e insuficiencia hepática; (2) condiciones tóxicas como las causadas por toxinas bacterianas (difteria, tétanos, botulismo), toxinas de insectos (parálisis por picadura de garrapata), venenos (plomo) y abuso de drogas o fármacos; (3) lesiones de masa como traumatismos agudos, hematomas y tumores; (4) lesiones vasculares como embolia intracraneal, aneurismas y hemorragia subaracnoidea, y (5) episodios psiquiátricos agudos.

Enfermedades no infecciosas pueden simular procesos infecciosos

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS GENERALES

Excepto en circunstancias poco comunes, en las cuales incrementos graves en la presión intracraneal hacen peligroso el procedimiento, la punción lumbar es el primer paso en el estudio diagnóstico de pacientes con sospecha de infección del SNC. La presión del SNC se mide al momento del procedimiento y se extrae LCR para análisis de células, proteínas y glucosa. De manera ideal, el contenido de glucosa en sangre periférica se mide de manera simultánea para compararlo con el que se encuentra en el LCR. En el **cuadro 65-4** se presentan guías para la interpretación de los resultados del análisis de LCR; estas guías representan generalizaciones y no deben considerarse como datos absolutos para todos los casos. Por ejemplo, aunque un paciente con meningitis bacteriana, micobacteriana o micótica por lo común tiene concentraciones de glucosa en LCR por debajo de 40 mg/100 ml o menos de la mitad de la glucemia (hipoglucorraquia), estos resultados podrían no estar presentes en etapas iniciales de la infección. Las infecciones virales del SNC pueden en ocasiones producir cifras bajas de glucosa en el LCR; además, las etapas iniciales de la infección viral pueden relacionarse con predominio de leucocitos polimorfonucleares. Es importante reconocer que pueden existir infecciones virales del SNC con recuentos muy bajos de células en LCR. Esto en ocasiones ocurre en las etapas iniciales de la meningitis bacteriana.

Se realiza punción lumbar para medir la presión, contenido de células, proteínas y glucosa en LCR

La concentración de glucosa en LCR debe compararse con la concentración de glucosa al mismo tiempo

Tomando en consideración las limitaciones, es posible hacer ciertas interpretaciones generales que son útiles para el diagnóstico. Las infecciones virales del SNC por lo común se asocian con predominio de linfocitos, concentraciones normales de glucosa y cifras normales o moderadamente elevadas de proteínas en LCR. Por el contrario, la meningitis bacteriana aguda por lo común causa pleocitosis con predominio de células polimorfonucleares, bajas concentraciones de glucosa y altas cantidades de proteínas. Las infecciones por micobacterias y hongos más a menudo se relacio-

CUADRO 65-4 Datos en el análisis del LCR: cifras normales en comparación con infección

SITUACIÓN CLÍNICA	LEUCOCITOS/MM³	POLIMORFONUCLEARES (%)	GLUCOSA (% EN COMPARACIÓN CON LA SANGUÍNEA)	PROTEÍNAS (MG/100 ML)
Niños y adultos				
Normal	0-5	0	≥60	≤30
Infección viral	2-2 000 (80)[a]	≤50	≥60	30-80
Infección piógena bacteriana	5-5 000 (800)	≥60	≤45[b]	>60
Tuberculosis y micosis	5-2 000 (100)	≤50	≤45	>60
Recién nacidos				
Normal (a término)	0-32 (8)	≤60	≥60	20-170 (90)
Normal (prematuros)	0-29 (9)	≤60	≥60	65-150 (115)

[a] Las cifras en paréntesis representan valores en la media.
[b] Por lo común muy bajas.

nan con linfocitosis (y en ocasiones con eosinofilia moderada) en el LCR; sin embargo, al igual que las infecciones bacterianas agudas, tienden a reducir las concentraciones de glucosa e incrementar de manera notable las concentraciones de proteínas.

Las infecciones virales y granulomatosas a menudo causan predominio de linfocitos en el LCR

En el cuadro 65-4 se muestran las cifras normales para el LCR. Las células polimorfonucleares no suelen observarse en el LCR normal, pero pueden encontrarse hasta cinco linfocitos/mm³ en individuos sanos. El LCR de recién nacidos es más difícil de interpretar porque los recuentos celulares a menudo se encuentran elevados cuando no existe infección; sin embargo, las concentraciones de glucosa deben encontrarse en el intervalo normal.

Las células polimorfonucleares no se encuentran a menudo en el LCR normal

Los otros procedimientos mayores que deben realizarse en todas las muestras de LCR en quienes se sospecha infección incluyen cultivos bacterianos y tinción de Gram. Si el LCR es purulento en forma evidente y el paciente no recibe tratamiento, la tinción de Gram de LCR no centrifugado o del sedimento obtenido por centrifugación con frecuencia muestra al microorganismo infectante e indica el probable diagnóstico. Con base en las indicaciones clínicas y resultados de la citología y estudio químico del LCR, pueden utilizarse otras pruebas microbiológicas, lo que incluye cultivos de virus, tinciones especiales y cultivos para hongos y micobacterias, métodos inmunológicos para detectar antígenos bacterianos o micóticos (p. ej., aglutinación en látex para *Cryptococcus*) y reacción en cadena de la polimerasa para detectar ácidos nucleicos bacterianos o virales.

La tinción directa y los cultivos son métodos diagnósticos definitivos

Las pruebas para antígenos libres son útiles en algunas circunstancias

Las pruebas en muestras diferentes a LCR se eligen con base en las posibilidades diagnósticas. Si se sospecha meningitis bacteriana aguda, deben solicitarse hemocultivos para asegurar el diagnóstico. Los cultivos de virus de faringe, heces y muestras rectales pueden proporcionar evidencia indirecta de infección del SNC. En la encefalitis a menudo se utiliza LCR para detectar ácidos nucleicos virales por reacción en cadena de la polimerasa o para realizar pruebas serológicas en busca de anticuerpos IgM específicos contra virus. Otros estudios pueden incluir mediciones en suero en etapas aguda y de convalecencia para detectar antígenos virales o de ciertos hongos como *C. immitis*.

Los cultivos de sangre y de otros sitios dependen de la causa probable

La biopsia y los estudios serológicos son útiles contra algunos agentes infecciosos

Los abscesos intracraneales pueden detectarse a menudo con técnicas radiológicas, como tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear. El diagnóstico etiológico definitivo se establece con el cultivo cuidadoso para aerobios y anaerobios del contenido del absceso.

Los métodos de imagen son útiles para detectar abscesos

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS GENERALES

En infecciones bacterianas, micobacterianas y micóticas del SNC, se requiere el tratamiento antimicrobiano intensivo y rápido. La duración del tratamiento varía desde periodos tan breves como 10 días para la meningitis bacteriana no complicada hasta 12 meses o más para la meningitis tuberculosa y varios años para algunos casos de meningitis micótica.

El tratamiento antimicrobiano se administra de inmediato

Además del tratamiento antimicrobiano, se requiere la corrección de los defectos metabólicos asociados (acidosis, hipoxia, desequilibrio electrolítico, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética). Debe vigilarse el incremento de la presión intracraneal como consecuencia de edema vasógeno o hidrocefalia y controlarse según proceda; los fármacos osmóticos como el manitol intravenoso a menudo se utilizan para controlar el edema cerebral agudo y podría ser necesario realizar los procedimientos de derivación neuroquirúrgica para el tratamiento de hidrocefalia progresiva. Los abscesos a menudo requieren de drenaje. Con excepción de los pacientes con encefalitis por herpes simple, quienes responden al tratamiento temprano con fármacos antivirales, la mayor parte de las infecciones virales del SNC pueden tratarse sólo con medidas de sostén. Esto incluye atención específica a problemas metabólicos y respiratorios que pueden desarrollarse en los casos graves.

Es de gran importancia la corrección de los trastornos metabólicos y de la hipertensión intracraneal

Las infecciones virales se tratan con medidas de sostén

CAPÍTULO 66

Infecciones intravasculares, bacteriemia y endotoxemia

Con frecuencia, se encuentra la presencia de microorganismos circulantes en la sangre, ya sea como parte de la evolución natural de la enfermedad infecciosa o como reflejo de una infección grave, descontrolada. Según la clase de agente involucrado, el proceso se describe como viremia, bacteriemia, fungemia o parasitemia. Los términos **sepsis** y **septicemia** se refieren a los síntomas clínicos principales que por lo general están relacionados con la bacteriemia. Los datos clínicos pueden desarrollarse de manera aguda, como en el choque séptico, o con lentitud, como ocurre en la mayor parte de las formas de endocarditis infecciosa. La viremia por lo común ocurre en etapas muy tempranas, incluso con un periodo prodrómico con fiebre, malestar general y otros síntomas generales y dolor muscular. Con la excepción de unas cuantas infecciones específicas (p. ej., citomegalovirus), la detección de la viremia no es de utilidad en el diagnóstico o tratamiento de las infecciones por virus. La presencia de bacteriemia define algunas de las situaciones más graves y que ponen en riesgo la vida en la práctica médica. Tiene un impacto notable en el tratamiento y en el resultado de las infecciones por bacterias. Este capítulo se centra en las causas e implicaciones de la bacteriemia y, en menor grado, de la fungemia. Enfermedades en las cuales la parasitemia es una característica se revisan con detalle en los capítulos 50 a 52.

Septicemia se refiere a manifestaciones clínicas

El inicio puede ser insidioso o espectacular

La bacteriemia o la fungemia puede ser consecuencia de la proliferación microbiana en las superficies internas o externas de catéteres intravenosos. Las manifestaciones clínicas pueden ser leves al inicio, pero pueden volverse más graves. El torrente sanguíneo es estéril en personas sanas y, por tanto, la bacteriemia se considera potencialmente grave sin importar los síntomas presentes; sin embargo, puede ocurrir bacteriemia transitoria cuando hay manipulación o traumatismo a regiones corporales que tienen flora normal. Después de tales eventos, las especies locales pueden aparecer en forma breve en la sangre, pero son eliminadas con rapidez. Dichas bacteriemias transitorias no suelen tener importancia clínica inmediata, pero son importantes en la patogenia de la endocarditis infecciosa.

El torrente sanguíneo es estéril en personas sanas

Es común la bacteriemia transitoria, benigna

INFECCIÓN INTRAVASCULAR

Las infecciones intracardiacas (endocarditis) y aquellas que afectan principalmente a las venas (tromboflebitis) o arterias (endarteritis) por lo común son causadas por bacterias, aunque en ocasiones se ha implicado a otros agentes infecciosos como hongos y virus. Las bacterias son con mucho la causa más común de estos tres síndromes. Las infecciones del aparato cardiovascular por lo general son muy graves y si no reciben tratamiento rápido y adecuado, pueden ser letales. Por lo regular producen una siembra constante de microorganismos en el torrente sanguíneo y a menudo se caracterizan por bacteriemia de baja intensidad, continua (1 a 20 microorganismos/ml de sangre), en personas que no reciben tratamiento.

Principalmente causada por bacterias

Endocarditis infecciosa

El término "endocarditis infecciosa" se utiliza más a menudo para referirse a la endocarditis bacteriana, simplemente porque no todas las infecciones de la superficie endocárdica del corazón son causadas por bacterias. La mayor parte de las infecciones ocurren en válvulas cardiacas naturales o protésicas, pero también se pueden desarrollar en defectos del tabique, cortocircuitos (p. ej., persistencia del conducto arterioso) o en la pared del endocardio. Las infecciones que incluyen coartación de la aorta también se clasifican como endocarditis infecciosa porque las manifestaciones clínicas y complicaciones son similares.

Los sitios de infección endocárdica incluyen válvulas protésicas

Patogenia

La patogenia de la endocarditis infecciosa incluye varios factores que, si ocurren de manera simultánea, producen infección:

1. El endotelio alterado por enfermedad previa (fiebre reumática) o malformaciones congénitas es más susceptible al depósito de bacterias, plaquetas y fibrina. La mayor parte de las infecciones afectan la válvulas mitral o aórtica, que son particularmente vulnerables cuando existen anomalías tales como insuficiencia valvular, estenosis, cortocircuitos intracardiacos (p. ej., comunicación interventricular) o traumatismo directo (p. ej., catéteres). La turbulencia del flujo sanguíneo intracardiaco que aparece como consecuencia de tales anomalías puede ocasionar irregularidades adicionales de las superficies endoteliales que facilitan el depósito de plaquetas y fibrina. Estos factores producen un nido potencial para la colonización.

Las anomalías cardiacas crean sitios para la unión

2. Es habitual la bacteriemia transitoria, pero por lo común no es de importancia clínica. A menudo se observa unos cuantos minutos

después de diversos procedimientos dentales, y también se ha observado luego de partos normales y manipulaciones como broncoscopia, sigmoidoscopia, cistoscopia y algunos procedimientos quirúrgicos. Incluso actividades simples como el cepillado dental o masticar un caramelo pueden causar bacteriemia. Los microorganismos que participan en la bacteriemia transitoria son la flora superficial común del sitio manipulado, como *Streptococcus viridans* (orofaríngeo) y por lo común tienen baja virulencia. Sin embargo, también pueden participar otras cepas más virulentas; por ejemplo, los usuarios de drogas intravenosas pueden sufrir bacteriemia transitoria con *Staphylococcus aureus* o diversas bacterias aerobias y anaerobias gramnegativas. Ya sea que el microorganismo cause o no bacteriemia (fungemia), son de alta virulencia y pueden colonizar y multiplicarse en el corazón si existen ciertos cambios endoteliales.

La flora normal es la fuente de bacteriemia transitoria

3. Los microorganismos circulantes se adhieren a la superficie lesionada, seguidos por activación del complemento, inflamación y depósito de plaquetas y fibrina, lo que produce daño adicional en el sitio de colonización. El resultado es el atrapamiento de microorganismos en una "malla trombótica" constituida por plaquetas, fibrina y células inflamatorias que produce una vegetación madura, que protege al microorganismo de las defensas inmunitarias humorales y fagocíticas y en cierto grado de agentes antimicrobianos (**figura 66-1A** y **B**). Como consecuencia, la infección puede ser muy difícil de tratar. Las vegetaciones también pueden crear grandes alteraciones hemodinámicas en términos de obstrucción al flujo e incremento de la turbulencia. Parte de las vegetaciones pueden desprenderse y depositarse en vasos sanguíneos de pequeño calibre (embolización) con la obstrucción resultante y la infección en sitios secundarios. Los émbolos pueden transportarse al encéfalo o a las arterias coronarias, con resultados desastrosos.

Se adhieren las bacterias e inicia el desarrollo de vegetaciones

Ocurre embolización por el desplazamiento de partes de las vegetaciones

Otro fenómeno que contribuye al síndrome de endocarditis infecciosa es el desarrollo de complejos inmunitarios circulantes de antígenos microbianos y anticuerpos. Los complejos pueden activar al complemento y contribuir a muchas de las manifestaciones periféricas de la enfermedad, lo que incluye nefritis, artritis y lesiones vasculares cutáneas. ::: complejos inmunitarios, pág. 35

Los complejos inmunitarios circulantes causan manifestaciones periféricas

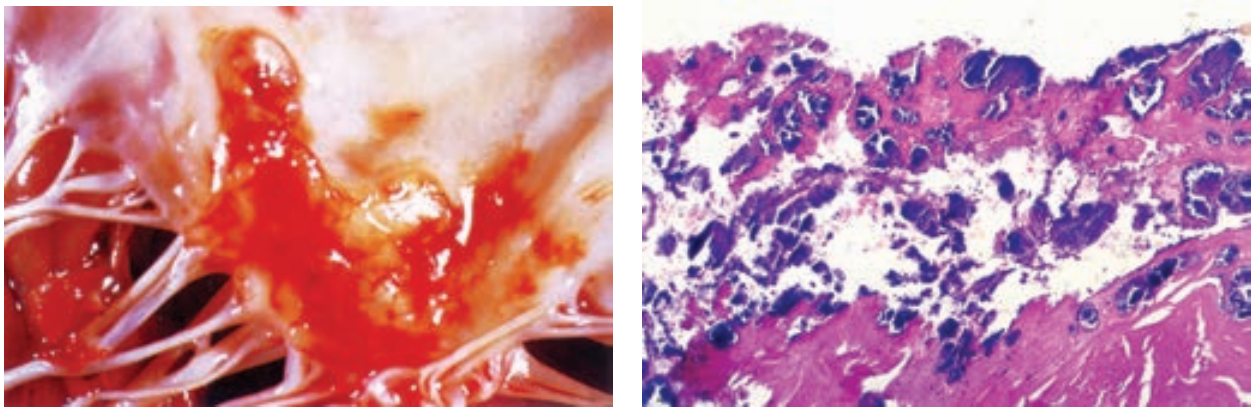
Con frecuencia, hay un estímulo amplio a la inmunidad humoral y celular, en particular si la infección continúa por más de dos semanas. Este trastorno se caracteriza por hiperglobulinemia, esplenomegalia y la aparición ocasional de macrófagos en sangre periférica. Algunos pacientes desarrollan factor reumatoide circulante (anticuerpos IgM contra IgG) que puede desempeñar cierta función nociva al bloquear la actividad de opsonización de IgG y al causar daño microvascular. Los anticuerpos antinucleares, que aparecen en ocasiones, pueden contribuir a la patogenia de la fiebre, artralgias y mialgias que se observan a menudo.

El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares contribuyen a la patogenia

En resumen, la endocarditis infecciosa implica un complejo inicial de daño o anomalía del endotelio, lo que facilita la colonización por microorganismos que pueden estar circulando a través del corazón. Esta colonización, a su vez, favorece la propagación de las vegetaciones, con las consecuentes respuestas inflamatorias local y sistémica, formación de émbolos y complicaciones inmunológicas.

Manifestaciones clínicas

La endocarditis infecciosa a menudo se ha clasificado por la progresión de la enfermedad no tratada. La **endocarditis aguda** por lo común es fulminante, con fiebre elevada y toxicidad y puede ocurrir la muerte en términos de días o semanas. La **endocarditis subaguda** progresa a la muerte en semanas o meses con febrícula, diaforesis nocturna, pérdida de peso y síntomas generales inespecíficos. La evolución clínica está relacionada de manera sustancial con la virulencia del microorganismo infectante; por ejemplo, *S. aureus* por lo común produce enfermedad aguda, en tanto que infecciones con *Streptococcus viridans* menos virulento tienen más probabilidades de ser subagudas. Antes del advenimiento del tratamiento antimicrobiano, la muerte se consideraba inevitable en



A B

FIGURA 66-1. Endocarditis bacteriana. A. Válvula mitral con vegetaciones en la superficie de contacto. **B.** Aspecto microscópico de las vegetaciones. Las áreas oscuras de color violeta están compuestas casi en su totalidad por microcolonias de bacterias. (Reproducida con autorización de Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQA, Manz HJ, Lack EE (eds.). *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 1. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.)

CUADRO 66-1 Agentes causales comunes de endocarditis infecciosa

MICROORGANISMO	PORCENTAJE APROXIMADO DE CASOS
Estreptococos *viridans* (varias especies)	30 a 40
Enterococos	5 a 18
Otros estreptococos	15 a 25
Staphylococcus aureus	15 a 40
Estafilococo coagulasa-negativo	4 a 30
Bacilos gramnegativos	2 a 13
Hongos (p. ej., *Candida*, *Aspergillus*)	2 a 4

todos los casos de endocarditis infecciosa. Las manifestaciones físicas a menudo incluyen un soplo nuevo o modificación de uno preexistente, esplenomegalia, diversas lesiones cutáneas (petequias, hemorragias fusiformes, nódulos de Osler, lesiones de Janeway) y lesiones de la retina.

La endocarditis infecciosa aguda, subaguda y crónica depende de la virulencia del microorganismo

Las complicaciones de la endocarditis infecciosa incluyen el riesgo de insuficiencia crónica congestiva como consecuencia de las alteraciones hemodinámicas, rotura de las cuerdas tendinosas valvulares o perforación de una válvula; puede desarrollarse un absceso en el miocardio o en un anillo valvular. También pueden ocurrir otras complicaciones relacionadas con fenómenos inmunológicos y embólicos. El riñón se afecta a menudo y la hematuria es una manifestación típica. Es posible que ocurra insuficiencia renal, tal vez por glomerulonefritis relacionada con complejos inmunitarios. La endocarditis de cavidades izquierdas del corazón puede producir con facilidad embolización arterial y aneurismas "micóticos"; estos últimos se revisan más adelante en este capítulo. Además, la embolización más distal al sistema nervioso central puede ocasionar infarto cerebral e infección. La endocarditis de cavidades derechas del corazón a menudo causa embolización e infarto o infección en el pulmón.

Las complicaciones cardiacas, embólicas o inmunológicas ocasionan la muerte si no se brinda tratamiento

Agentes causales

El **cuadro 66-1** resume las causas más comunes de endocarditis infecciosa. *Streptococcus viridans* y los enterococos explican casi 50% de los casos. En el grupo de endocarditis infecciosa "con cultivos negativos" se establece el diagnóstico con base en las manifestaciones clínicas, pero los cultivos no identifican el agente causal. Este grupo de pacientes es difícil de tratar y el pronóstico general se considera malo cuando no se conoce el agente causal específico. Los cultivos negativos pueden ser consecuencia de: (1) antibioticoterapia previa; (2) endocarditis micótica con atrapamiento de estos microorganismos relativamente grandes en los lechos capilares; (3) microorganismos de crecimiento lento, con deficiencias nutricionales o que carecen de pared celular y que son difíciles de aislar; (4) infección causada por parásitos intracelulares obligados, como clamidia (*Chlamydia psittaci*), rickettsias (*Coxiella burnetti*), bacterias del género *Rochalimaea* o virus; (5) factores inmunitarios (p. ej., anticuerpos que actúan sobre microorganismos circulantes), o (6) endocarditis subaguda que afecta las cavidades derechas del corazón, en cuyo caso los microorganismos se filtran en los capilares pulmonares.

Los estreptococos son la causa más común

Muchas explicaciones existen para la endocarditis con cultivos negativos

Algunas circunstancias especiales alteran las posibles causas relativas, como adicción a drogas intravenosas, válvulas protésicas e inmunodepresión. En el **cuadro 66-2** se resumen las principales asociaciones en dichos casos.

Métodos diagnósticos generales

El diagnóstico de endocarditis infecciosa suele sospecharse con bases clínicas; sin embargo, la prueba diagnóstica más importante para confirmación son los hemocultivos. En casos no tratados, los microorganismos por lo general están presentes en forma continua y en bajas cantidades en la sangre (1 a 20/mL). Si se obtiene un volumen adecuado de sangre, el primer cultivo es positivo en más de 95% de los casos confirmados por cultivo. La mayor parte de los autores recomienda realizar tres cultivos en un lapso de 24 horas para asegurar la detección y la realización de otros tres si la primera serie fue negativa. Varios cultivos que reportan el mismo microorganismo apoyan la posibilidad de infección intravascular intracardiaca. En la endocarditis aguda, la urgencia del tratamiento inicial puede requerir la obtención de sólo dos o tres cultivos con unos cuantos minutos de intervalo, de forma que pueda iniciarse el tratamiento antimicrobiano.

Los hemocultivos son la prueba diagnóstica más importante

Los procedimientos cardiológicos, como la ecocardiografía transtorácica o transesofágica, pueden delinear la naturaleza y tamaño de las vegetaciones y la progresión de la enfermedad. También pueden ser de utilidad para predecir algunas complicaciones como la embolización.

La ecocardiografía define las vegetaciones

Principios terapéuticos generales

En función de la naturaleza de las lesiones y su patogenia, la respuesta al tratamiento puede ser lenta y en ocasiones la curación puede ser difícil; por tanto, el tratamiento con antimicrobianos específicos debe ser intensivo, utilizando fármacos bactericidas (en vez de bac-

CUADRO 66-2 Microorganismos que causan endocarditis en circunstancias especiales

SITUACIÓN	MICROORGANISMO
Usuarios de drogas intravenosas	*Staphylococcus aureus*; enterococos; enterobacterias; *Pseudomonas*; hongos
Infección de válvulas protésicas	Estreptococo coagulasa-negativo; *S. aureus*; enterobacterias, *Pseudomonas*; difteroides; *Candida* y *Aspergillus*
Inmunodepresión, enfermedades crónicas	Cualquiera de los microorganismos antes mencionados

teriostáticos) y administrándolos en dosis que logren concentraciones sanguíneas elevadas continuas sin causar toxicidad al paciente. El tratamiento puede incluir un solo antimicrobiano si el microorganismo es muy susceptible *in vitro* o combinación de antimicrobianos si es posible lograr un efecto sinérgico (p. ej., una penicilina y un aminoglucósido para endocarditis por enterococos). Se inicia tratamiento parenteral para producir concentraciones seguidas adecuadas y es necesario vigilar al paciente con frecuencia para asegurar que la actividad antimicrobiana en suero es suficiente para destruir el microorganismo sin producir toxicidad innecesaria. El tratamiento suele ser prolongado, con duración de más de cuatro semanas en la mayor parte de los casos. En algunos casos puede ser necesaria la cirugía para extirpar la válvula enferma y sustituirla con una válvula protésica. La decisión para la intervención quirúrgica es en ocasiones difícil, requiriéndose la valoración por un cardiólogo y un cirujano. ::: Pruebas bactericidas, pág. 322

Se requieren antimicrobianos bactericidas por el efecto protector de las vegetaciones

A menudo se utilizan combinaciones de antimicrobianos por sus efectos sinergistas

Aneurisma micótico

El término "aneurisma micótico" es un tanto confuso, porque sugiere infección por hongos. El término fue utilizado originalmente por sir William Osler para describir un aneurisma arterial en forma de hongo que se desarrolla en pacientes con endocarditis infecciosa, pero hoy en día el término se aplica a la infección por cualquier microorganismo que causa daño inflamatorio y debilitamiento de una pared arterial con la subsiguiente dilatación aneurismática. Esta secuencia puede progresar a la rotura, con resultados letales.

Ocurre infección intraarterial en sitios de lesión vascular

La infección arterial puede ser consecuencia de extensión directa de una infección intracardiaca o por microembolia séptica por focos cardiacos, con siembra de los vasos vasculares en la pared arterial. Además de la endocarditis infecciosa, otros factores predisponentes incluyen lesión de la íntima arterial por placas ateroscleróticas, trombos vasculares, malformaciones congénitas, traumatismo o diseminación por focos contiguos de infección directamente de la arteria. Las características clínicas varían con base en el sitio afectado. Las manifestaciones comunes pueden incluir dolor en el sitio de irrigación arterial primaria (p. ej., dolor dorsal o abdominal en infecciones de la aorta abdominal) y fiebre. En muchos casos, la presentación inicial consiste en hemorragia catastrófica, en particular en aneurismas intracerebrales. Los agentes causales, el diagnóstico y tratamiento son similares a los de la endocarditis infecciosa.

Los agentes causales son similares a los que producen endocarditis infecciosa

Tromboflebitis supurativa

La tromboflebitis supurativa (o séptica) es la inflamación de la pared venosa que con frecuencia se asocia con trombosis y bacteriemia. Existen cuatro formas básicas: superficial, pélvica, de los senos venosos intracraneales y de la vena porta (pileflebitis). Con el uso cada vez más frecuente de los catéteres intravenosos, la incidencia de tromboflebitis superficial se ha incrementado y constituye una complicación importante en pacientes hospitalizados.

El sitio trombótico puede contaminarse con organismos de la sangre

La patogenia incluye la formación de un trombo, que puede ser consecuencia de traumatismo a la vena, inflamación extrínseca, estados de hipercoagulabilidad, estasis del flujo sanguíneo o combinación de estos factores. Los sitios trombosados siembran microorganismos y se establece un foco de infección. En la tromboflebitis superficial un catéter intravenoso puede causar traumatismo local a la pared venosa y actuar como cuerpo extraño que es el nido para la formación de trombos. Se desarrolla infección si se introducen bacterias por medio de soluciones intravenosas, contaminación local de la herida o siembra de bacterias desde un sitio infectado distante.

Los catéteres intravenosos a menudo se asocian con tromboflebitis

La tromboflebitis de los sistemas venosos pélvico, portal o intracraneal más a menudo ocurre como extensión directa de un proceso infeccioso por estructuras adyacentes o por vías venosa y linfática cerca del sitio de la infección. Por ejemplo, las infecciones de los senos venosos intracraneales por lo común son consecuencia de infecciones de senos paranasales o de la órbita (ocasionando tromboflebitis de los senos cavernosos) o de infecciones de la mastoides y oído medio (que causa tromboflebitis de los senos lateral y sagital). La tromboflebitis séptica es un resultado potencial de la infección intrauterina (endometritis), en particular después de una cirugía pélvica o dos a tres semanas después de un parto. Las infecciones pélvicas o intraabdominales también pueden diseminarse al sistema venoso portal dando origen a pileflebitis.

La infección local puede extenderse hacia las venas

Características clínicas

Características comunes de la tromboflebitis supurativa a menudo incluyen fiebre e inflamación sobre la vena infectada. La tromboflebitis de las venas pélvicas o portales por lo común se asocia con fiebre elevada, escalofríos, náusea, vómito y dolor abdominal; puede desarrollarse ictericia en infecciones de la vena porta. La tromboflebitis intracraneal varía en cuanto a su presentación. La cefalea, edema facial u orbitario y los déficit neurológicos se presentan en forma variable; por ejemplo, la tromboflebitis de los senos cavernosos a menudo causa parálisis del tercero al sexto pares craneales. Complicaciones incluyen extensión de una infección supurativa hacia estructuras adyacentes, propagación adicional de trombos, bacteriemia y embolia séptica. La embolización de venas pélvicas o de las extremidades inferiores hacia los pulmones y embolia pulmonar con infarto pueden ser manifestaciones de una infección distante.

Los signos y síntomas dependen del sitio anatómico afectado

Agentes causales

Las principales causas infecciosas de tromboflebitis supurativa se resumen en el **cuadro 66-3**. En la tromboflebitis superficial, que a menudo aparece después de tratamiento intravenoso, predominan con más frecuencia los microorganismos nosocomiales (*S. aureus* y aerobios gramnegativos). Las infecciones profundas más a menudo son causadas por microorganismos que residen en mucosas adyacentes (p. ej., bacterias del género *Bacteroides* en sitios como el intestino y vagina) o sitios adyacentes infectados con frecuencia (p. ej., *Haemophilus influenzae* y *S. pneumoniae* en otitis media aguda y sinusitis).

Métodos diagnósticos generales

El diagnóstico a menudo se sospecha con bases clínicas y por los eventos relacionados que se sabe crean la predisposición a tales

CUADRO 66-3 Agentes causales comunes de tromboflebitis supurativa

SITIO	MICROORGANISMO
Venas superficiales (p. ej., safenas, femoral, antecubital)	*Staphylococcus aureus*; bacilos gramnegativos
Venas pélvicas, porta	*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia coli*, estreptococo del grupo A o B
Senos venosos intracraneales (cavernoso, sagital, lateral)	*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, estreptococo del grupo A, peptoestreptococos, *S. aureus*

infecciones (p. ej., cirugía, presencia de catéteres venosos a permanencia). Los cultivos directos de sitios infectados o los hemocultivos por lo general reportan los microorganismos infectantes porque a menudo hay bacteriemia. Los procedimientos radiológicos, lo que incluye tomografías, pueden ser necesarios para localizar el proceso infeccioso y apoyar el diagnóstico. En algunos casos es necesaria la exploración quirúrgica, tanto para tratamiento definitivo como para obtener muestras para cultivo.
Los cultivos directos o los hemocultivos suelen ser positivos

Principios terapéuticos generales

La elección de un antimicrobiano se basa en cultivos y pruebas de susceptibilidad o, en ausencia de datos microbiológicos, en las causas más probables que se mencionan en el cuadro 66-3. Otros aspectos importantes del tratamiento incluyen la eliminación rápida de cualquier fuente de infección, como catéteres intravenosos, tratamiento intensivo de infecciones subyacentes y en ocasiones la ablación quirúrgica y drenaje. Los casos graves pueden beneficiarse del tratamiento anticoagulante sistémico para evitar la diseminación de trombos y la embolización. ::: pruebas de susceptibilidad, págs. 320-321
Tratamiento con antimicrobianos y retiro de catéteres

Muchos casos pueden prevenirse. Debe evitarse la canulación intravenosa innecesaria a largo plazo. Siempre que sea posible, es mejor utilizar agujas cortas, como los catéteres para las venas del cuero cabelludo en lugar de los catéteres venosos o de plástico. La asepsia cuidadosa es esencial con todos los procedimientos intravenosos para prevenir la contaminación de los líquidos intravenosos, de los catéteres y del sitio de acceso venoso. ::: Asepsia, pág. 46

Bacteriemia por catéteres intravenosos

Surge una variante de infección intravascular cuando un dispositivo médico, por ejemplo un catéter intravenoso o cualquier tipo de dispositivo para vigilancia, se coloca en el torrente sanguíneo y sufre colonización con microorganismos. El evento por sí mismo no tiene una importancia clínica inmediata, pero a diferencia de la bacteriemia transitoria que se observa por la manipulación de sitios con flora normal, la bacteriemia continúa. La persistencia incrementa en gran medida la posibilidad de complicaciones secundarias como endocarditis infecciosa e infección metastásica, lo que depende de la enfermedad subyacente y de la virulencia del microorganismo involucrado.
Riesgo significativo de endocarditis y de infección metastásica

Los microorganismos involucrados más a menudo son los que suelen encontrarse en la flora cutánea como *Staphylococcus epidermidis* o *S. aureus*. En pacientes debilitados que ya reciben tratamiento antimicrobiano, pueden encontrarse levaduras del género *Candida*. En ocasiones las fuentes de contaminación son las soluciones intravenosas mismas, más que la propia piel. En tales casos, es más probable que se encuentren enterobacterias, *Pseudomonas* u otros bacilos gramnegativos.
La flora cutánea es la involucrada más a menudo

Las manifestaciones clínicas en bacteriemia por catéter suelen ser leves pese a la gran cantidad de microorganismos en el torrente sanguíneo (**figura 66-2**). Además de la febrícula, pueden o no encontrarse datos de inflamación. El tratamiento incluye el retiro del catéter contaminado. El tratamiento antimicrobiano como única medida no erradica el microorganismo en presencia de un cuerpo extraño (catéter).
Suele ser necesario el retiro del catéter contaminado

BACTERIEMIA POR INFECCIÓN EXTRAVASCULAR

La bacteriemia es una característica integral de la infección intravascular, pero la mayor parte de los casos de bacteriemia de importancia clínica son consecuencia de una infección extravascular. En estos casos, los microorganismos eliminados a través de los vasos linfáticos o que escapan por otro medio del foco de infección alcanzan la circulación capilar y venosa a través de los vasos linfáticos. Dependiendo de la magnitud de la infección y del grado de control local, los microorganismos pueden filtrarse en el sistema reticuloendotelial o circular de manera más amplia, produciendo bacteriemia o fungemia. Este proceso depende del momento y de múltiples interacciones y es mucho menos predecible que la infección intravascular. Si la infección es amplia y se encuentra descontrolada, como ocurre con una neumonía estafilocócica grave, puede haber cientos, incluso miles de microorganismos por mililitro de sangre, lo que constituye un signo de mal pronóstico. Los abscesos intraabdominales pueden diseminar unos cuantos microorganismos de manera intermitente hasta que se descubren y se drenan. La mayor parte de las infecciones que producen bacteriemia se encuentran entre los dos extremos, con invasión del torrente sanguíneo más a menudo en las fases agudas y de forma intermitente en otros momentos.
La bacteriemia puede ser elevada pese a las manifestaciones leves
La bacteriemia es más variable que la infección intravascular

Los microorganismos causales y la frecuencia con la cual producen bacteriemia (o fungemia) se enumeran en el **cuadro 66-4**. Existe superposición considerable y la probabilidad de bacteriemia depende del sitio y del microorganismo. Cualquier microorganismo que produce meningitis tiene la probabilidad de causar bacteriemia al mismo tiempo. Las infecciones con *Haemophilus influenzae* de tipo b suelen cursar con bacteriemia si el sitio primario de infección son las meninges, epiglotis o tejidos periorbitarios. Puede esperarse que la meningitis causada por *S. pneumoniae* cause bacteriemia, pero sólo 20 a 30% de los pacientes con neumonía neumocócica tienen hemocultivos positivos.
Asociado con frecuencia con infecciones graves, como la meningitis

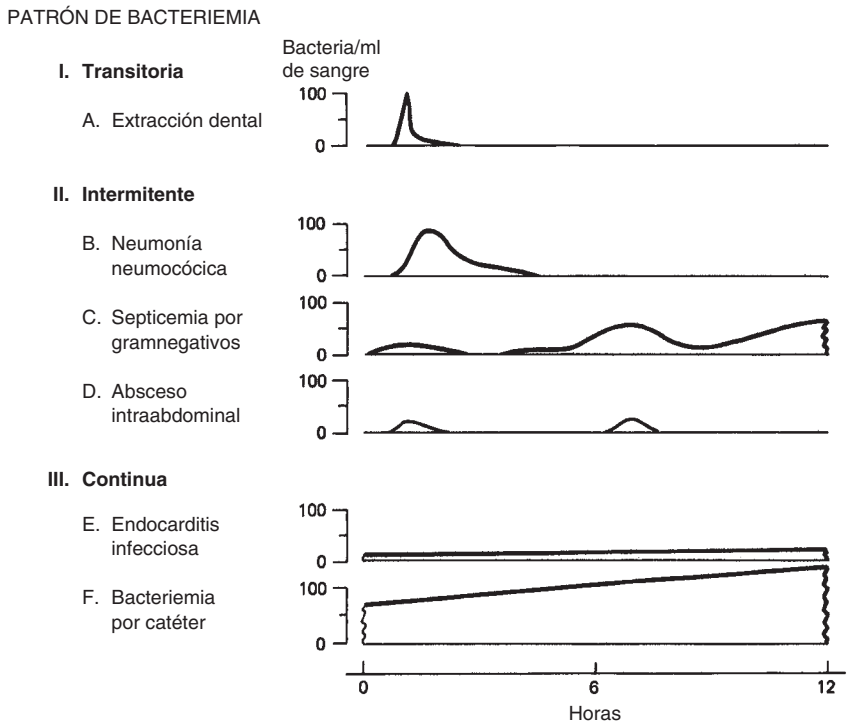


FIGURA 66-2. Patrones de bacteriemia. Se ilustra la intensidad y momento de aparición de la bacteriemia para seis pacientes típicos (A-F). Estas manifestaciones tienen implicaciones para la obtención de muestras de hemocultivo. Casos como los ilustrados en A y B se detectan sólo por cultivos tomados en etapas tempranas de su evolución. Los casos como C y en particular D son más variables y tienen más probabilidad de ser detectados por cultivos separados por los periodos que se muestran. La bacteriemia continua (E y F) puede detectarse sin ningún plan para obtener la muestra. Puede existir confusión con bacteriemia transitoria en hemocultivos únicos porque son causadas por microorganismos de baja virulencia (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*); sin embargo, en tales casos, como se ilustra en E y F, la bacteriemia es sostenida, en tanto que los casos de bacteriemia transitoria de múltiples resultados positivos sólo se obtienen en el momento preciso o cerca del mismo.

Las fuentes más comunes de bacteriemia suelen ser las infecciones de vías urinarias, infecciones del aparato respiratorio y de piel o tejidos blandos, como infecciones de heridas o celulitis. La frecuencia con la cual cualquier microorganismo causa bacteriemia se relaciona con su propensión a invadir el torrente sanguíneo (cuadro 66-4) y cuán a menudo produce infecciones; por ejemplo, los casos de bacteriemia por *Escherichia coli* son comunes, lo que se atribuye en parte al hecho de que *E. coli* es la causa más común de infección de vías urinarias.

La bacteriemia ocurre por la gran cantidad de bacterias en los aparatos respiratorio, urinario, en heridas y en otros sitios primarios de infección

SEPTICEMIA Y CHOQUE SÉPTICO

La bacteriemia es la presencia de bacterias viables circulantes en la sangre. Cuando sobrevienen signos y síntomas, se utilizan otros términos para delinear la progresión de las consecuencias potenciales que pueden sobrevenir. Los microorganismos grampositivos y gramnegativos pueden producir las mismas manifestaciones, al igual que los hongos, protozoarios e incluso algunos virus.

Asociado con bacteriemia en infecciones por grampositivos y gramnegativos

El término "septicemia" se refiere a la sospecha (o demostración) de infección y evidencia la respuesta sistémica a dicha infección (p. ej., taquicardia, taquipnea, hipertermia o hipotermia). El **síndrome septicémico** incluye datos de septicemia más la evidencia de alteración de la perfusión de órganos; éstos pueden incluir reducción en la producción de orina, cambios en el estado mental, acidosis sistémica e hipoxemia. Si el proceso permanece descontrolado, hay progresión subsiguiente al **choque séptico** (aparición de hipotensión); **choque séptico resistente al tratamiento** (hipotensión que no responde al tratamiento estándar con líquidos y fármacos) y **falla orgánica múltiple**, lo que incluye órganos importantes como riñones, pulmones e hígado y coagulación intravascular diseminada. La mortalidad es excesivamente elevada cuando los pacientes desarrollan choque séptico resistente al tratamiento o falla orgánica múltiple.

El síndrome septicémico progresa a estado de choque y falla orgánica

El evento inicial en el síndrome septicémico parece ser la vasodilatación con la disminución resultante en la resistencia periférica e incremento del gasto cardiaco. El paciente se encuentra diaforético y febril. A continuación ocurre fuga capilar y reducción del volumen sanguíneo circulante, dando origen a una serie de eventos idénticos a los que se observan en el estado de choque hemorrágico. Estas manifestaciones incluyen vasoconstricción, dilatación refleja de capilares y daño anóxico local. Una vez que se alcanza esta etapa, el paciente desarrolla hipotensión e hipoxemia; aparecen acidosis, hipoglucemia y trastornos de la coagulación con la falla de órganos que reciben gran perfusión, como pulmones, riñones, corazón, encéfalo e hígado.

La vasodilatación se continúa con una respuesta compleja

Los mecanismos que participan en el desarrollo de choque séptico se han estudiado ampliamente en estudios de experimentación. La mayor parte de las características que se observan en humanos pueden producirse con endotoxinas de lipopolisacáridos de la pared celular de bacterias gramnegativas, aunque existen algunas variaciones entre las especies animales y con los diferentes métodos de preparación. Los eventos que ocurren son complejos e incluyen: (1) la liberación de sustancias vasoactivas como histamina, serotonina, noradrenalina y cininas plasmáticas, que pueden causar hipotensión arterial directamente y facilitar las anomalías de la coagulación; (2) trastornos en la regulación de la temperatura, que pueden ser ocasionadas por efectos directos sobre el sistema nervioso central o, en el caso de una respuesta febril temprana, mediada por

CUADRO 66-4 Frecuencia de detección de invasión del torrente sanguíneo por bacterias y algunos hongos durante infecciones importantes en sitios extravasculares

Grandes proporciones de casos (> 90%)	
Haemophilus influenzae tipo b	*Brucella*[a]
Neisseria meningitidis	*Salmonella* serovariedad Typhi
Streptococcus pneumoniae (meningitis)	*Listeria*
Variable (10 a 90%) dependiendo de la etapa y de la gravedad de la infección	
Estreptococo piógeno	Enterobacterias
S. pneumoniae	*Pseudomonas*
Staphylococcus aureus	*Bacteroides*
Neisseria gonorrhoeae	*Clostridium* (miositis y endometritis)
Leptospira[a]	Peptoestreptococos
Borrelia[a]	*Candida*
Acinetobacter	*Cryptococcus neoformans*[a]
Shigella dysenteriae	
Pequeña proporción de casos (< 10%)	
Shigella (con excepción de *S. dysenteriae*)	*Pasteurella multocida*
Salmonella enterica	*Haemophilus* no encapsulado
Campylobacter jejuni[a]	
Aislamiento muy poco común para justificar el intento	
Vibrio (infecciones intestinales)	*Clostridium tetani*
Corynebacterium diphtheriae	*Clostridium botulinum*
Bordetella pertussis	*Clostridium difficile*
Mycobacterium[b]	*Legionella*[c]

[a] El aislamiento o su demostración requiere métodos especiales o incubación prolongada.
[b] Las infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare* en pacientes con SIDA a menudo dan resultados positivos.
[c] Aislamiento poco frecuente por métodos de cultivo inadecuados.

interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF) liberado por los macrófagos; (3) activación del complemento y liberación de otras citocinas inflamatorias por parte de los macrófagos (p. ej., IL-2, IL-6, IL-8 e interferón γ); (4) efectos directos sobre la función de las células del endotelio vascular y su integridad; (5) depresión de la contractilidad del músculo cardiaco por acción de TNF, del factor de depresión miocárdica y de otros factores séricos no tan bien definidos, y (6) alteración de la vía de anticoagulación de la proteína C, lo que da origen a coagulación intravascular diseminada. Las alteraciones resultantes en el flujo sanguíneo y en la permeabilidad capilar ocasionan disfunción orgánica progresiva.
::: endotoxinas de LPS, pág. 272
Las endotoxinas causan liberación de sustancias vasoactivas
Las citocinas, complemento y otros mediadores tienen efectos fisiológicos

La identificación temprana del problema es fundamental y el tratamiento requiere muchas más medidas que la simple antibioticoterapia. Otras medidas terapéuticas primarias incluyen el mantenimiento de la perfusión hística adecuada mediante el tratamiento cuidadoso con líquidos y electrólitos y el uso de aminas vasoactivas. Hay evidencia de que la sustitución de proteínas puede aminorar la coagulopatía.
Son fundamentales para el tratamiento la administración de líquidos y corrección de los trastornos de coagulación

HEMOCULTIVO

El método principal para establecer el diagnóstico de septicemia es el hemocultivo. Los principios microbiológicos son los mismos que para cualquier cultivo. Debe obtenerse una muestra de sangre del paciente por punción venosa aséptica y cultivar en un caldo de cultivo enriquecido o, después de procesamiento especial, en placas de agar. Se detecta crecimiento y se aísla el microorganismo, es identificado y se realizan pruebas para susceptibilidad antimicrobiana. Por la importancia de los hemocultivos en el diagnóstico y tratamiento de la mayor parte de infecciones por bacterias y hongos, debe ponerse atención considerable a los detalles para obtener la muestra si se desea incrementar las posibilidades de obtener un cultivo positivo. El método para hemocultivos debe ajustarse al paciente individual; no existe un mejor procedimiento para todos los casos. Las características importantes se describen a continuación.
La importancia de los hemocultivos demanda la atención a los detalles

Obtención de muestras para hemocultivo

Punción venosa

Antes de la punción venosa, la piel sobre la vena debe ser desinfectada con gran cuidado para reducir la probabilidad de contaminación de la muestra de sangre con bacterias cutáneas. No es posible esteri-

lizar la piel, pero pueden reducirse en forma notable las cantidades de bacterias con una combinación de alcohol al 70% de antiséptico con yodo. La limpieza mecánica es tan importante como el uso del antiséptico. Técnicas inapropiadas para la punción venosa, por ejemplo, la palpación de la vena después de la preparación, son medidas que se relacionan con introducción de contaminantes. De forma ideal, la sangre debe obtenerse directamente hacia un recipiente de hemocultivo o un dispositivo estéril con vacío que contenga un anticoagulante sin propiedades antimicrobianas, como sulfonato de polietanol sódico. Otros anticoagulantes utilizados a menudo en el laboratorio, como el citrato y el ácido etilendiaminotetraacético, tienen actividad antibacteriana. La sangre no debe obtenerse a través de un catéter venoso a permanencia o de catéteres arteriales a menos que no pueda obtenerse por punción venosa.

La descontaminación de la piel elimina la mayor parte de la flora cutánea

Algunos anticoagulantes tienen propiedades antimicrobianas

Volumen

El número de microorganismos presentes en la sangre a menudo es bajo (menos de un microorganismo/ml) y no puede predecirse con anticipación. Así, muestras pequeñas de sangre dan menos cultivos positivos en comparación con muestras grandes; por ejemplo, conforme el volumen obtenido se incrementa de 2 a 20 ml, los resultados positivos se incrementan en 30 a 50%. Deben obtenerse muestras de al menos 10 ml de pacientes adultos. Los mismos principios aplican a lactantes y niños pequeños, pero el tamaño de la muestra debe tomar en consideración el menor volumen sanguíneo total de un niño. Aunque es posible obtener al menos 1 ml, deben cultivarse volúmenes incluso más pequeños porque en algunos lactantes con bacteriemia se encuentran cifras de más de 1 000 bacterias/ml.

El número de microorganismos en sangre a menudo es de menos de un microorganismo/ml.

Número

Si el volumen es adecuado, rara vez es necesario tener más de 2 o 3 cultivos para obtener un resultado positivo. En infecciones intravasculares (p. ej., endocarditis infecciosa), un solo hemocultivo es positivo en más de 95% de los casos. Los estudios de hemocultivo secuenciales en pacientes con bacteriemia sin endocarditis han dado resultados positivos en 80 a 90% de los casos en el primer cultivo, más de 90 a 95% en dos cultivos y 99% en al menos uno de tres cultivos en una serie de tres.

Suele ser adecuado obtener 2 o 3 muestras para hemocultivo

Tiempo para obtener la muestra

El mejor momento para obtener muestras para series de 2 o 3 hemocultivos depende del patrón de bacteriemia de la infección subyacente y de la urgencia clínica de iniciar el tratamiento antimicrobiano. En la figura 66-2 se ilustran algunos patrones típicos de bacteriemia que pueden relacionarse con la probabilidad de obtener un hemocultivo positivo. La bacteriemia transitoria no suele detectarse porque los microorganismos se eliminan antes de la aparición de manifestaciones clínicas que sugieran septicemia. La bacteriemia continua de la endocarditis infecciosa suele detectarse con rapidez, y el momento no es decisivo. La bacteriemia intermitente constituye un reto mayor porque los picos febriles por lo general ocurren después y no durante la bacteriemia. Poco se sabe con respecto a la periodicidad de la invasión del torrente sanguíneo, con excepción de que la bacteriemia tiene más probabilidad de presentarse y de mantenerse en etapas iniciales de la infección aguda. Las muestras obtenidas con intervalos breves de tiempo tienen menos probabilidad de detectar el microorganismo que aquellas espaciadas por una hora o más. En situaciones de urgencia, cuando debe iniciarse el tratamiento antimicrobiano, deben obtenerse dos o tres muestras a intervalos breves en el tiempo e iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible. En general no es útil obtener hemocultivos mientras el paciente recibe antimicrobianos a menos que ninguno se cultive antes del tratamiento o coexistan cambios en la evolución clínica, lo que sugiere sobreinfección. Debe informarse al laboratorio cuando se envían tales cultivos, porque en ocasiones es posible desactivar los antimicrobianos, por ejemplo, con la administración de betalactamasas.

No puede predecirse el momento en que ocurrirá bacteriemia intermitente

El tratamiento antimicrobiano puede interferir con los resultados de los hemocultivos

■ Procesamiento en el laboratorio

El procedimiento básico del hemocultivo al incubar la sangre en un caldo de cultivo enriquecido es simple, pero deben realizarse esfuerzos considerables para asegurar la detección de una amplia variedad de microorganismos en el menor tiempo posible. El examen diario de los cultivos por una semana o más y las tinciones sistemáticas o los subcultivos de cultivos en apariencia negativos son necesarios para detectar microorganismos como *H. influenzae* o *Neisseria meningitidis*, los cuales por lo común no producen cambios visuales en el caldo de cultivo. La siembra directa de sangre en placas en agar-sangre y agar-chocolate se logra en un sistema que concentra la sangre por centrifugación seguida de la destrucción de los eritrocitos. Esto es de particular utilidad para la cuantificación e identificación rápida de bacterias. Los sistemas de cultivo de sangre automatizados detectan actividad metabólica en los caldos de cultivo mediante la generación de CO_2 o por el metabolismo de sustratos marcados en lugar del examen convencional visual y por tinción. Estos sistemas detectan el crecimiento de manera más temprana que los métodos convencionales, pero aún se requiere un cultivo para la confirmación, identificación y pruebas de susceptibilidad.

Se añade la sangre a medios enriquecidos

Están disponibles procedimientos automatizados y de siembra directa

El aislamiento de hongo se favorece al asegurar condiciones aerobias máximas en sistemas con siembra directa y botellas con caldo de cultivo; por el contrario, los anaerobios se recuperan mejor en un entorno hipóxico en el cual se colocan las placas y caldos de cultivo. Algunas bacterias, como *Leptospira*, no se aíslan mediante procedimientos de hemocultivo habituales. Debe notificarse con anticipación al laboratorio de forma que pueden utilizarse medios de cultivo especiales.

Se requieren condiciones especiales de cultivo para levaduras y bacterias anaerobias

La sangre es estéril en condiciones normales y, por tanto, la interpretación de crecimiento en hemocultivos de un microorganismo patógeno rara vez es un problema. El principal problema radica en la diferenciación de la contaminación cutánea y agentes

que causan bacteriemia transitoria por microorganismos oportunistas relacionados con infección intravascular o extravascular. La bacteriemia transitoria tiene corta duración (figura 66-2), se asocia con manipulaciones o traumatismos en sitios que poseen flora normal e incluye microorganismos presentes en el sitio. Pese a la desinfección cutánea, del 2 al 4% de las punciones venosas producen contaminación de los cultivos con números pequeños de flora cutánea como *S. epidermidis*, corinebacterias (difteroides) y propionibacterias. La presencia de estos microorganismos en hemocultivos debe considerarse contaminación cutánea a menos que el procedimiento cuantitativo indique grandes cantidades (más de 5 microorganismos/ml) o que cultivos repetidos sean positivos para el mismo microorganismo. Estos datos sugieren enfermedades como endocarditis infecciosa o bacteriemia por catéter.

La interpretación incluye la diferenciación de infección con contaminación por flora cutánea normal

GLOSARIO

Este glosario tiene el propósito de funcionar como un auxiliar del índice para facilitar una referencia rápida. El énfasis se coloca en términos médicos y biológicos que no se definieron en el texto o que se usan con frecuencia. Los nombres específicos de los microorganismos, fármacos antimicrobianos y enfermedades infecciosas están en el índice y no se repiten aquí. En los casos en que una palabra tiene múltiples aplicaciones, se menciona aquella pertinente para este texto.

Los prefijos y sufijos de cada sección alfabética incluyen fragmentos de palabras utilizados de manera combinada. Es posible que el significado de muchos términos se derive de prefijos y sufijos, por lo que no se han incluido en el glosario.

A-, An- Sin.
Acantosis Hiperplasia y engrosamiento de la capa de células espinosas de la piel.
Acetil coenzima A Combinación rica en energía de ácido acético y coenzima A.
Ácido araquidónico Precursor de las prostaglandinas.
Ácido hialurónico Mucopolisacárido ácido que constituye la sustancia base del tejido conectivo. También se encuentra en las superficies bacterianas.
Ácido lipoteicoico Tipo de ácido teicoico unido a un glucolípido en la membrana celular grampositiva subyacente.
Ácido micólico Ácido graso de cadena larga.
Ácido ribonucleico (RNA) Polinucleótido compuesto de ribonucleótidos unidos por enlaces de fosfodiéster.
Ácido teicoico Componente importante de la pared celular grampositiva.
Acidorresistente Describe a un organismo que resiste la decoloración con ácido después de la tinción.
Acidosis Aumento en la acidez de los líquidos corporales.
Acidúrico Resistente a los efectos del ácido.
Aclorhidria Ausencia de ácido clorhídrico en el estómago.
Actina Proteína estructural principal del citoesqueleto de las células eucariotas.
Activación policlonal Activación simultánea de distintos clones productores de anticuerpos de los linfocitos.
Acueducto de Silvio Conducto que conecta al tercer y cuarto ventrículos del cerebro.
Adenocarcinoma Tumor maligno derivado del epitelio glandular.
Adhesina Componente de superficie de un microbio que se une con un receptor celular.
ADP-ribosilación Reacción enzimática que adhiere la fracción ADP-ribosa del NAD a la proteína blanco.
Aerobactina Sideróforo tipo hidroxamato producido por muchas bacterias.
Afonía Pérdida del habla.
Agammaglobulinemia Ausencia de inmunoglobulinas en la sangre.
Agar-agar (agar) Polisacárido derivado de algas y que se utiliza como agente de solidificación para los medios de cultivo.
Agente de espectro estrecho Altamente activo contra muchos cocos grampositivos y gramnegativos, pero con poca actividad contra otros, como los bacilos entéricos gramnegativos.
Agente Norwalk Virus original que ocasiona la enteritis; más tarde denominado calcivirus o norovirus.
Agentes reductores Químicos agregados a medios de cultivo para disminuir el potencial de oxidorreducción.
Aglutinarse Aglomerarse.
Agranulocitosis Deficiencia en la producción de leucocitos en la médula ósea.
Alelo Forma alternativa de un gen en el mismo *locus* cromosómico.
Alelo mutante Forma mutada, normalmente inactiva, de un gen.
Alelo silvestre Forma normal, casi siempre activa, de un gen.
-algia Dolor.
Alineamiento (*anneal*) Sujetar a aumentos y disminuciones controladas de temperatura para lograr una propiedad específica.
Aloantígeno Antígeno que existe en formas alélicas alternativas.
Alostérico Propiedad de una proteína que conduce a un cambio en la conformación y función relacionadas con la unión de una molécula efectora más pequeña.
Alvéolos (pulmonares) Sacos microscópicos de aire dentro del pulmón.
Ameboma Masa inflamatoria local ocasionada por una infección amebiana.
Amigdalitis Inflamación de las amígdalas.
Aminoglucósidos Grupo de antibióticos que inhibe la síntesis de proteínas por unión ribosómica.
Ampolla febril *Vea* **Fuego**
Anaerobio Microorganismo que se multiplica sólo en ausencia de oxígeno.
Anafilaxia Reacción de hipersensibilidad inmediata y grave mediada por anticuerpos.
Análogo Sustancia o propiedad estructural o funcionalmente similar.
Anamnesis Respuesta intensificada de la memoria inmunológica ante la reexposición a un antígeno.
Anemia aplásica Deficiencia en la producción de eritrocitos en la médula ósea.
Anemia falciforme (drepanocítica) Anemia hereditaria asociada con eritrocitos en forma de hoz que se derivan de anormalidades en la hemoglobina.

Anemia macrocítica Anemia caracterizada por eritrocitos de gran tamaño.
Aneorobio Microorganismo que se inhibe o destruye ante la presencia del oxígeno y que utiliza la fermentación de manera exclusiva.
Anergia Estado de falta de responsividad a los antígenos.
Anérgico Ausencia de la capacidad para responder a un antígeno.
Aneurisma Dilatación anormal localizada de un vaso sanguíneo.
Anexos (uterinos) Trompas de Falopio y ovarios.
Anictérico Ausencia de ictericia clínica.
Anorexia Pérdida del apetito.
Anoxia Falta de oxigenación adecuada de la sangre o de tejidos.
Antibiograma Patrón de susceptibilidades *in vitro* a distintos fármacos antimicrobianos.
Anticuerpo heterófilo Anticuerpo que reacciona con un antígeno distinto a aquel que evocó su producción.
Anticuerpo Molécula de glucoproteína producida por las células plasmáticas en respuesta a la introducción de un antígeno; puede unirse al antígeno con especificidad exacta.
Antígeno H Término antigénico para los flagelos de las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*.
Antígeno K Término antigénico para los polisacáridos de superficie de las bacterias *Enterobacteriaceae*.
Antígeno O Término antigénico para la membrana externa lipopolisacárida de la familia *Enterobacteriaceae* de bacterias.
Antígeno T dependiente Antígeno que incorpora a las células T en el proceso de activación de las células B.
Antígeno T independiente Antígeno que estimula a las células B de manera directa sin participación de las células T.
Antígeno Sustancia que evoca una respuesta inmunológica específica o que reacciona con un anticuerpo.
Antiséptico Agente químico que inhibe o destruye microorganismos patógenos.
Antisuero Suero que contiene anticuerpos específicos.
Antitoxina Anticuerpo que neutraliza una exotoxina.
Antitusígeno Sustancia que ayuda a controlar la tos.
Ántrax Infección necrótica por estafilococos en la piel y tejido subcutáneo que está formada por furúnculos (abscesos) fusionados.
Antropo- Relacionado con el ser humano.
Apnea Privación temporal de la respiración.
Apoptosis Muerte celular programada.
Aracnoides Membrana central de las tres que cubren al cerebro y la médula espinal (meninges).
Árbol bronquial Bronquios y bronquíolos que transportan gases desde y hacia los alvéolos pulmonares.
Ariepiglótico Relacionado con la epiglotis y el cartílago aritenoides.
Arritmia Irregularidad en el latido del corazón.
Arteriola Arteria de menor tamaño que conduce a un vaso capilar.
Artralgia Dolor articular.
Artro- Relacionado con las articulaciones.
Artroconidios (artrosporas) Conidios que se desarrollan dentro de la hifa y que a la larga se desprenden.
Asca Saco. En micología, estructura especializada que contiene esporas llamadas ascosporas.
Ascitis Acumulación de líquido en la cavidad peritoneal.
Asepsia Exclusión de organismos patológicos.
Asfixia Sofocación.
Astrocito Célula de tejido conectivo del sistema nervioso central.
Ataxia Alteración de la coordinación muscular.
Ataxia telangiectasia Trastorno hereditario que causa ataxia y dilatación permanente de algunos vasos sanguíneos.
Atelectasia Colapso de una parte del pulmón.
Atenuado Reducido en virulencia (p. ej., los organismos en una vacuna viva).
Aterosclerosis Endurecimiento de las arterias.
Atrofia Emaciación.
Auto- Por sí mismo, o que surge de dentro.
Autoclave Especie de olla de presión sofisticada utilizada para la destrucción de microorganismos.
Autoinmunidad Respuesta inmunitaria contra los propios tejidos del cuerpo.
Autólisis Lisis de una célula a través de sus propias enzimas.
Autónomo Relacionado con el control involuntario de las funciones cardiaca, vascular y de otros tipos por parte del sistema nervioso.
Auxo- Relativo al crecimiento.
Auxótrofo Mutación bacteriana que ha perdido la capacidad de sintetizar un nutriente o metabolito esencial.
Avascular Ausencia de vasos sanguíneos o de irrigación sanguínea.
Axénico Referente a cultivos puros de un microorganismo sin presencia de organismos contaminantes o simbióticos.
Axón Proyección neuronal que conduce impulsos nerviosos.

Bacilo Célula bacteriana en forma de bastón.
Bacteriemia Bacterias en la sangre.
Bacteriocinas Proteínas producidas por una bacteria que mata a otra de especie igual o diferente.
Bacteriófago Virus bacteriano.
Bacteriostático Que inhibe el crecimiento bacteriano sin matar a la bacteria.
Bacteriuria Bacterias en la orina.
Barrera hematoencefálica Barrera funcional que evita el paso de moléculas grandes al parénquima cerebral.
Basofílico Que se tiñe con un pigmento básico.
Basófilo Leucocito polimorfonuclear con gránulos basófilos.
Bilharziasis Esquistosomiasis.
Biliar Relativo a la bilis y a los conductos biliares.
Bilirrubina Pigmento biliar.
Bio- Relativo a la vida.
Biopelícula Película extracelular producida por una comunidad organizada de células microbianas.
Bioterrorismo Uso de agentes infecciosos para producir enfermedades en forma deliberada.
Biotipo Subtipo dentro de una especie que se caracteriza por sus propiedades fisiológicas.
-blasto Célula precursora.
Blastoconidios (blastosporas) Brotes que se forman a partir de una sola célula.
Blefaro- Referente a los párpados.

Blefaroplasto Cuerpo basal de un cilio o flagelo.
Bolo Masa redondeada que puede obstruir (p. ej., bolo fecal) o una masa concentrada (p. ej., un antibiótico) que se administra rápidamente por vía intravenosa.
Bolsa Saco lleno de líquido (p. ej., que protege una articulación o tendón).
Botrios Hendiduras pares de succión en la cabeza de la tenia del pez (*Diphyllobothrium).*
Bradi- En desaceleración.
Bradicardia Latidos cardiacos inusualmente lentos.
Bronco- Relativo al árbol bronquial.
Bronquiectasia Dilatación patológica de los bronquios terminales.
Bronquíolo Subdivisión más pequeña del árbol bronquial.
Bubón Ganglio linfático hinchado, inflamado e infectado.
Bucal Referente a la parte interna de la mejilla.
Bula Ampolla o vesícula de gran tamaño que contiene líquido.
Bulbo olfatorio Porción terminal ensanchada del tracto olfatorio de la cual emergen los nervios olfatorios.
Bulbo raquídeo Porción del sistema nervioso central entre el cerebro y la médula espinal.

Cadena lateral de polisacáridos del antígeno O Principal antígeno de superficie de las células gramnegativas.
Cálculo Piedra patológica (p. ej., cálculo renal o biliar).
Calmodulina Proteína presente en las células eucariotas que activa enzimas esenciales cuando se une con el calcio.
Calostro Secreción inicial de las mamas después del parto (contiene anticuerpos y linfocitos).
Candidiasis bucal (muguet, algodoncillo) Parches blancos fúngicos sobre la lengua, paladar y otras superficies mucosas.
Candidiasis mucocutánea crónica Candidiasis crónica recurrente.
Capa de limo Término que ocasionalmente se utiliza para los componentes polisacáridos de superficie de bacterias que no constituyen una cápsula morfológica.
Capilar El vaso sanguíneo más pequeño que conecta los sistemas arterial y venoso.
Cápside La cubierta proteica externa de un virus que protege su ácido nucleico.
Capsómeros Subunidades proteicas de las cápsides virales.
Cápsula de ácido hialurónico Polímero que contiene unidades repetidas de ácido glucurónico y *N*-acetilglucosamina.
Carcinoma Crecimiento maligno de células epiteliales.
Cardio- Relativo al corazón.
Cardiolipina Fosfolípido de origen natural que se encuentra en las membranas mitocondriales contra el cual se forman anticuerpos en la infección sifilítica.
Caries Destrucción progresiva de los tejidos mineralizados del diente.
Cariosoma Área de concentración de cromatina dentro del núcleo de la célula.
Cariotipo Tamaño, estructura y organización de los cromosomas dentro de una célula.
Caseoso De consistencia similar a la del queso.
Catalasa Enzima que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno tóxico a oxígeno y agua.
Catelicidinas Péptidos antimicrobianos producidos por una variedad de células epiteliales e inflamatorias.
Célula B Linfocito derivado de la médula ósea que puede diferenciar una célula plasmática y producir anticuerpos.
Célula de memoria Célula T inmunitaria que recuerda experiencias pasadas.
Célula del asta anterior Neurona motora en la sustancia gris anterior de la médula espinal.
Célula dendrítica Célula presentadora de antígeno que se encuentra en los ganglios linfáticos, el bazo y el timo.
Célula M Célula especializada transportadora de antígenos de la mucosa intestinal.
Célula no permisiva Célula que no permite la replicación de un virus aunque éste sea capaz de transformar la célula.
Célula permisiva Célula que permite la producción de partículas virales progenie o de transformación viral.
Célula T colaboradora (T_H) Célula T necesaria para la presentación efectiva a las células B.
Célula T_H1 Linfocito CD4+ que inicia las respuestas inmunitarias mediadas por células.
Célula T_H2 Linfocito CD4+ que inicia las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos.
Células de Kupffer Células fagocíticas fijas de los sinusoides hepáticos. Parte del sistema reticuloendotelial.
Células gliales Células de sostén en el sistema nervioso central (neuroglia).
Células T Linfocitos derivados de la médula ósea y madurados en el timo; implicados en una variedad de reacciones inmunitarias mediadas por células; por ejemplo, colaboradoras, supresoras y citotóxicas.
Celulitis Inflamación del tejido subcutáneo.
Cemento Capa de hueso modificado sobre la raíz dental.
Cepa celular Cultivo que consiste en células diploides, comúnmente fibroblásticas, que pueden volverse a dispersar y cultivar un número finito de veces.
Cervical Relativo al cuello uterino o del útero.
Cérvix Parte angosta de un órgano. A menudo se utiliza para referirse al cuello uterino.
Cestodo Solitaria o tenia.
Chancro Lesión o úlcera que se desarrolla en el sitio de una infección. Con mayor frecuencia se emplea para describir la lesión sifilítica primaria.
Choque gramnegativo o endotóxico Fiebre y síndrome de choque ocasionados por una endotoxina.
Choque séptico Sepsis con progresión a hipotensión.
Cianosis Color azulado de la piel ocasionado por falta de oxígeno.
-cida Que mata.
Cigoto Célula que se produce a partir de la fusión de gametos masculinos y femeninos.
Cilios Estructuras de la superficie de algunas células eucariotas que se mueven de manera rítmica a fin de dispersar moco sobre las superficies o que brindan movilidad a algunos organismos unicelulares.
Cinetoplasto Estructura en la base de un flagelo protozoario.
Cirrosis Fibrosis y regeneración nodular del hígado con pérdida de función concomitante.
Cisticerco Forma larvaria de la tenia encapsulada en un quiste.

Cisto- Relativo a la vejiga urinaria.
Cistoscopio Instrumento para examinar el interior de la vejiga urinaria.
Cistrón Segmento de DNA que codifica un polipéptido.
Cito- Relativo a las células.
Citocinas Proteínas mensajeras liberadas por células (linfocitos, monocitos, etc.) que median actividades en otras células.
Citoesqueleto Red de microfilamentos en el citoplasma de las células eucariotas que les da forma y soporte estructural.
Citología Estudio de las células más que de tejidos y órganos.
Citoplasma Contenido celular a exclusión del núcleo.
Citosol Citoplasma de las células procariotas.
Citosoma Cuerpo de la célula, a excepción de su núcleo.
Citostoma Abertura bucal de ciertos protozoarios ciliados.
Clade Subtipo de VIH-1.
Clamidoconidios (clamidosporas) Conidios que se desarrollan dentro de la hifa.
Clona Progenie idéntica de una única célula, gen o genes.
Clorhexidina Desinfectante de rutina para manos y piel que también se utiliza para otras aplicaciones tópicas.
Coaglutinación Aglutinación que implica dos organismos, uno de los cuales actúa como partícula inerte cubierta con el anticuerpo específico para el otro.
Coagulación intravascular diseminada Síndrome clínico con múltiples causas. La trombocitopenia y las anormalidades complejas de la coagulación se presentan de manera prominente.
Coartación Estrechamiento o angostamiento (p. ej., de la aorta).
Coco Célula bacteriana esférica.
Cocos Bacterias esféricas u ovales típicamente dispuestas en racimos o cadenas.
Cocultivo Proceso que puede usarse para desenmascarar un virus latente mediante el cultivo de células susceptibles junto con aquellas provenientes del tejido infectado.
Codón Los tres nucleótidos que codifican un aminoácido o una señal de terminación de cadena.
Colágeno o colágena Componente fibroso del tejido conectivo.
Colangitis Inflamación de los conductos biliares.
Cole- Relativo a la bilis.
Colecistitis Inflamación de la vesícula biliar.
Colestasis Interrupción del flujo de la bilis.
Coliforme Término impreciso que se refiere a bacterias facultativas gramnegativas que por lo general residen en los intestinos.
Coloboma Defecto en el iris del ojo.
Colon sigmoides Porción inferior del colon, entre el colon descendente y el recto.
Comedón Conducto sebáceo bloqueado con retención de sebo (punto negro).
Comensal Microorganismo de la flora normal que sostiene una relación simbiótica con el hospedador.
Competente Célula bacteriana capaz de retomar fragmentos libres de DNA.
Complejo de ataque a la membrana Inserción de proteínas del complemento en la membrana.
Complejo principal de histocompatibilidad Colección de genes que controlan la integridad y la homeostasis.
Complemento Sistema de proteínas séricas que actúan en secuencia para mediar las respuestas inflamatorias y algunas respuestas inmunitarias.
Compuestos de amonio cuaternario (cuat) Sustancias tales como el cloruro de benzalconio que son altamente bactericidas en ausencia de materia orgánica contaminante.
Comunicabilidad Capacidad del organismo para diseminarse en las secreciones.
Concatémeros Moléculas largas, lineales de DNA que son los productos de la replicación.
Concentración bactericida mínima (CBM) La cantidad mínima requerida para destruir una porción predeterminada del inóculo.
Condiloma acuminado Crecimiento infeccioso benigno parecido a una verruga que ocurre en los genitales y en el conducto anal.
Conducto arterioso Vaso sanguíneo fetal que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente.
Conducto nasolagrimal Conducto que drena la conjuntiva hacia la cavidad nasal.
Conidióforo Estructura fúngica que contiene los conidios.
Conidios Cuerpos reproductivos asexuales micóticos parecidos a esporas.
Conjugación Proceso que transfiere DNA de una célula bacteriana a otra.
Conjuntivitis Inflamación de la conjuntiva que puede afectar a la córnea y a la esclerótica.
Contrainmunoelectroforesis Técnica para aumentar la sensibilidad y velocidad de la inmunodifusión mediante la aplicación de un campo electroforético.
Copépodo Moscas diminutas de agua dulce que sirven como hospedadores intermediarios para algunos parásitos.
Coprolito Materia fecal dura y rocosa.
Coracidio Embrión ciliado nadador de ciertas tenias.
Corea Movimientos involuntarios rápidos sin finalidad alguna.
Coriorretinitis Inflamación de la coroides y la retina en el ojo.
Coriza Rinitis catarral (p. ej., ocasionada por el resfriado común).
Córnea Porción anterior transparente del globo ocular.
Cornetes nasales Tres proyecciones óseas parecidas a una espiral que nacen de la pared lateral de la cavidad nasal (conchas nasales).
Corteza Capa externa de un órgano.
Corticosteroide Hormona esteroide de la glándula suprarrenal; algunos son antiinflamatorios.
Crepitación Sonido de chasquido o crujido evocado por la palpación de tejidos.
Cromatina Complejo de DNA e histonas que conforman los cromosomas de las células eucariotas.
Crup Manifestación de obstrucción laríngea producida por inflamación u otras causas.
Crustáceo Invertebrado de caparazón duro como el cangrejo, el camarón y la langosta.
Cuerdas tendinosas Pequeños tendones que conectan los músculos papilares del corazón con las cúspides de las válvulas auriculoventriculares.

Cuerpo de inclusión Masa intracelular morfológicamente diferenciada de virus o componentes víricos.
Cuerpos de Councilman Masas citoplásmicas eosinofílicas producidas por la necrosis hialina de hepatocitos ocasionada por fiebre amarilla u otra infección por arbovirus.
Curare Extracto vegetal que produce una parálisis generalizada y que actúa en las uniones neuromusculares.
Cutícula Piel o capa superficial.

Dacriocistitis Inflamación del saco lagrimal.
Dalton Unidad de masa atómica que tiene el mismo número que el peso atómico.
Defensinas Familia de polipéptidos microbianos, catiónicos, ricos en cistina que abundan en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares.
Dendrítico Ramificado.
Derivación Desviación de sangre u otros líquidos corporales (p. ej., de una arteria a una vena) o dispositivo diseñado para hacer lo mismo.
Dermatofito Hongo que causa infecciones de la piel.
Dermis Tejido conectivo cutáneo inmediatamente por debajo de la epidermis.
Dermo- Relativo a la piel.
Desbridamiento Eliminación de material extraño y tejido necrótico.
Descamación Pérdida de células epiteliales.
Desmielinización Pérdida de las vainas que cubren a los nervios.
Desplazamiento del marco de lectura Cambio en el marco de lectura por medio del cual los ribosomas traducen el mRNA del gen mutado.
Desviación antigénica Mutación aleatoria de un virus que conduce a variantes que el sistema inmunitario no reconoce.
Detección de quórum Proceso mediante el cual las bacterias utilizan moléculas de señalización para monitorear su densidad poblacional.
Dextrano Un polímero de la D-glucosa.
Dimorfismo Que se presenta en dos formas morfológicas bajo distintas condiciones.
Diploide Que posee dos conjuntos de cromosomas.
Dis- Difícil o doloroso.
Disentería Dolor y defecación frecuente ocasionados por la inflamación del colon u otros intestinos, con sangre y pus en las heces.
Disfagia Dificultad para deglutir.
Disnea Dificultad para respirar.
Dispareunia Coito difícil o doloroso.
Displasia Evidencia histológica de posibles cambios premalignos en las células.
Disuria Micción difícil o dolorosa.
Divertículo Extrusión ciega de un órgano hueco.
Divertículo de Meckel Divertículo congénito de la porción inferior del íleon.
DNA polimerasa Enzima que sintetiza DNA nuevo utilizando la cadena progenitora como plantilla.
Duela Gusano parásito plano (trematodo).

-ecotomía Extirpación quirúrgica de.
Ectima Lesión erosionada y costrosa de la piel.
Ecto- Externo o exterior.
Ectoplasma Capa transparente de citoplasma cerca de la membrana celular de las amebas.
Edema Acumulación de líquido en los tejidos.
Efecto citopático Efecto común en que los virus líticos o citopáticos, a medida que se replican dentro de las células, producen alteraciones en la morfología celular (o muerte celular).
EIP Enfermedad inflamatoria pélvica.
Elastosis Trastorno de las proteínas fibroelásticas.
Electroforesis Procedimiento para separar partículas cargadas según sus diferencias de migración en un campo eléctrico.
Elefantiasis Inflamación grotesca de las extremidades y los genitales.
ELISA Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (*Vea* **Inmunoensayo enzimático**).
Embarazo ectópico Desarrollo fetal extrauterino (por lo general, en las trompas de Falopio).
Embolia Bloqueo repentino de una arteria.
-emia Relacionado con la sangre.
Empiema Pus dentro de una cavidad corporal (p. ej., la cavidad pleural).
Encapsidación Proceso de encerrar al genoma viral en una cápside proteica.
Encefalitis Inflamación del tejido cerebral.
Endarteritis Inflamación del recubrimiento interno de una arteria o arteriola.
Endémica Enfermedad continuamente presente a niveles cerca de epidémicos en una región, localidad o grupo particular.
Endo- Dentro.
Endocitosis mediada por receptores Tipo de endocitosis desencadenada por el enlace de un ligando sobre el patógeno con un receptor en la superficie celular.
Endoftalmitis Inflamación de los tejidos internos del ojo.
Endógeno Que se origina dentro de un organismo.
Endogenote DNA del mismo cromosoma.
Endometrio Revestimiento endotelial interno del útero.
Endonucleasa Enzima de la clase que hidroliza los lazos internos de DNA o RNA. Implicada en la síntesis y degradación de ácidos nucleicos.
Endoplasma Porción central del citoplasma celular, debajo del ectoplasma.
Endosoma Vesícula formada por endocitosis.
Endospora Espora resistente al calor y a los químicos dentro de algunas bacterias grampositivas.
Endotoxina Fracción lipopolisacárida tóxica de la membrana externa de las células bacterianas gramnegativas.
Enfermedad de Addison Resultado de la deficiencia esencial en la producción de las hormonas suprarrenales.
Enfermedad de Hodgkin Linfoma maligno que inicialmente afecta grupos de ganglios linfáticos.
Enfermedad granulomatosa crónica Trastorno genético que ocasiona una ausencia de producción de H_2O_2 y de la actividad de la mieloperoxidasa de los fagocitos. Deriva en infecciones reiterativas con bacterias catalasa-positivas.
Enfermedad por arañazo de gato Linfadenitis que ocasiona fiebre y síntomas sistémicos que pueden persistir por semanas o meses.

Enfisema (pulmonar) Ensanchamiento irreversible de los sacos alveolares del pulmón.
Entactina Componente proteico de la matriz extracelular.
Entérico Referente al intestino.
Entero- Relativo a los intestinos.
Enterobactina Sideróforo tipo fenolato producido por *E. coli* y algunas otras especies entéricas de bacterias.
Enteroquelina Sinónimo de enterobactina.
Enterotoxina Exotoxina bacteriana que afecta la mucosa intestinal produciendo vómito, diarrea, o ambos.
Enucleación (ocular) Extirpación de un ojo.
Enzimas de restricción Enzimas que parten el DNA en puntos específicos.
Enzoótica Enfermedad presente a niveles bajos en todo momento dentro de una comunidad animal.
Eosinófilo Leucocito polimorfonuclear con gránulos eosinofílicos.
Epi- Sobre o adicional a.
Epicardio Recubrimiento externo del corazón.
Epidémico Enfermedad que rápidamente afecta a muchas personas dentro de un tiempo limitado.
Epidídimo Estructura tubular unida a los testículos en la que maduran los espermatozoides.
Epífisis Extremo óseo en crecimiento.
Epigastrio Región central superior del abdomen por encima del estómago.
Epiglotis Estructura movible que cubre y protege a la laringe.
Episoma DNA plásmido o viral que puede replicarse de forma extracromosómica o que se puede integrar a un cromosoma.
Epitelio escamoso Compuesto de capas de células aplanadas.
Epítopo Parte estructural de una proteína que determina la especificidad antigénica (también llamado determinante antigénico).
Equimosis Área de gran tamaño de hemorragia en la piel, a menudo la fusión de petequias.
Erisipela Infección de rápida propagación de las capas profundas de la dermis ocasionada por estreptococos del grupo A y que conlleva un riesgo de bacteriemia.
Eritema Coloración roja de tejidos y piel ocasionada por vasodilatación.
Eritema migratorio Lesión expandida en forma de diana asociada con la borreliosis de Lyme.
Eritema nodoso Nódulos rojos elevados en la piel, generalmente en las piernas, que en forma típica representan una manifestación de reacción de hipersensibilidad.
Eritro- Rojo.
Eritrocito Glóbulo rojo.
Escara Lesión necrótica costrosa de la piel.
Escisión (*splicing*) Eliminación de secuencias internas en la síntesis de mRNA eucariota.
Esclerosis múltiple Enfermedad desmielinizante del cerebro y médula espinal que puede progresar hasta ocasionar disfunción neurológica.
Esclerótica Parte blanca del globo del ojo.
Escólex Órgano de unión o cabeza de una tenia.
Escotoma Punto ciego en el campo visual.
Esferoplasto Bacilo gramnegativo circular, osmóticamente inestable, que ha perdido su capa de peptidoglucano.
Esfínter Músculo circular que controla un orificio natural.
Espasticidad Tono muscular excesivo que conduce a dificultades de movimiento.
Esplácnico Relacionado con las vísceras.
Espleno- Relacionado con el bazo.
Espora Forma microbiana especializada que facilita su supervivencia y diseminación.
Esporogonia Proceso de reproducción sexual en parásitos esporozoarios que conduce a la formación de ooquistes y esporozoítos.
Esporozoíto Etapa móvil, alargada e infecciosa de la esporogonia.
Esporulación Una célula bacteriana forma una espora bajo circunstancias adversas.
Esprue Forma crónica de malabsorción intestinal.
Esputo Material purulento generado en los alvéolos y vías aéreas menores.
Esquistosomiasis Infección por duelas sanguíneas (esquistosomas).
Esquizogonia Reproducción asexual en esporozoarios que producen merozoítos mediante fusión nuclear múltiple seguida de segregación citoplásmica.
Esquizonte Etapa multinuclear de un esporozoario que pasa por una esquizogonia.
Estasis Estancamiento o cese del flujo de los líquidos corporales.
Estenosis Reducción del diámetro de un vaso sanguíneo u órgano tubular.
Esterilización Destrucción o eliminación completa de todo organismo viviente de una localización o material particular.
Esteroides Derivados del colesterol que incluyen a las hormonas; algunos tienen efectos antiinflamatorios.
Esterol Esteroide liposoluble con largas cadenas alifáticas laterales. Se encuentra en las membranas celulares eucariotas en forma de colesterol o ergosterol.
Estertores Sonidos respiratorios crepitantes que se escuchan con el estetoscopio.
Estomatitis Inflamación de la boca.
Estrabismo Bizquera.
Estrato córneo Parte externa queratinizada de la piel.
Estridor Ruido respiratorio áspero ocasionado por una obstrucción respiratoria parcial.
Estróbilo Cadena de segmentos que constituyen el cuerpo de una tenia.
Etiología Causa de una enfermedad.
Eucariota Organismo comprendido por una o más células que contienen núcleos verdaderos y organelos citoplásmicos.
Exantema Enfermedad en la que las erupciones cutáneas son la manifestación principal.
Exogenote Molécula externa de DNA que se introduce en un receptor.
Exotoxina Proteína tóxica secretada por una célula bacteriana.

Factores de necrosis tumoral Citocinas que desempeñan un papel importante en la inflamación y en otros aspectos inmunitarios.

Facultativa Bacteria capaz de crecer en forma aerobia o anaerobia.
Fago Abreviatura frecuente para bacteriófago.
Fagocito Célula que ingiere material extraño.
Fagolisosoma La vacuola digestiva formada por la fusión de los lisosomas celulares con la vacuola fagocítica.
Faringitis Infección de la faringe.
Fármaco de espectro amplio Que inhibe una amplia variedad de bacterias gramnegativas y grampositivas.
Fascias Hojas de tejido conectivo especializado.
Fase de crecimiento exponencial (logarítmico) Periodo en el ciclo de cultivo en el que la tasa de crecimiento es máxima y constante.
Fase de desaceleración Periodo en el ciclo de cultivo en el que se agotan los nutrientes, se acumulan los productos de desperdicio y el crecimiento se ve limitado de manera progresiva.
Fase de eclipse Periodo de la infección en que no se encuentran virus infecciosos dentro de la célula.
Fase de latencia Periodo durante el ciclo de cultivo en el que no se detecta crecimiento alguno.
Fase estacionaria Periodo en el ciclo de cultivo en el que se detiene el crecimiento.
Fauces Área entre la boca y la faringe. Limitada por las amígdalas, el paladar suave y la base de la lengua.
Febril Que eleva la temperatura.
Fenol Potente desnaturalizante proteico y fármaco bactericida.
Fenómeno de von Magnus Fenómeno en el que genomas virales no infecciosos de RNA o DNA interfieren con la replicación del virus infeccioso. *También vea* **Partículas defectuosas interferentes**
Fenotipo Propiedades expresadas por el genoma completo en condiciones particulares.
Fermentación Proceso metabólico productor de energía que utiliza un aceptor endógeno de electrones, por lo general, piruvato.
Feromona Sustancia parecida a una hormona que induce una respuesta favorable o de atracción en un individuo de la misma especie.
Fibrina Proteína insoluble de los coágulos sanguíneos.
Fibrinógeno Precursor de la fibrina.
Fibroblasto Célula especializada que produce colágeno y tejido conectivo elástico.
Fibronectina Glucoproteína distribuida ampliamente en el tejido conectivo y en las células que revisten las superficies mucosas.
Fibrosis Formación de tejido conectivo colagenoso.
Fibrosis quística Enfermedad congénita de las glándulas secretoras que afecta el páncreas, el tracto respiratorio y las glándulas sudoríparas. Se asocia con moco respiratorio viscoso e infecciones respiratorias crónicas.
Fiebre de Pontiac Forma de legionelosis.
Fiebre del parto (fiebre puerperal) Endometritis puerperal ocasionada por estreptococos del grupo A.
Fiebre del valle Fiebre que normalmente remite de manera espontánea, malestar, tos seca, dolores articulares y, en ocasiones, erupción cutánea; ocasionada por infección de *Coccidioides immitis*.
Fiebre entérica Enfermedad febril prolongada que se origina en el tracto gastrointestinal. La fiebre tifoidea es el prototipo.
Fiebre hemoglobinúrica Padecimiento en el que se desarrolla hemoglobinuria, lo que ocasiona la producción de orina oscura, junto con paludismo.
Filamento Estructura que consiste en moléculas polimerizadas de una sola especie de proteína denominada flagelina.
-filia Afecto por.
Filogenia Relativo a la evolución de una especie.
Filtración Método mediante el cual se pueden retirar microorganismos tanto vivos como muertos de los líquidos, a través de filtración por presión positiva o negativa.
Fimbrias Fibrillas muy finas sobre la superficie de una bacteria; a menudo se les llama *pili*.
Fístula Abertura anormal proveniente de un órgano hueco (p. ej., un intestino).
Flácido Flojo; ausente de tono muscular.
Flagelo Apéndice de movimiento similar a un látigo que utilizan las bacterias y algunos parásitos.
Flictena *Vea* **Bula**
Flora autóctona Microorganismos que mantienen una relación íntima y permanente con una superficie epitelial.
Flora normal Microorganismos que a menudo se encuentran en sitios del cuerpo dentro de personas saludables normales.
Fluoresceína Pigmento de color amarillo producido por *P. aeruginosa* y otras especies independientes menos patógenas de *Pseudomonas*.
Fluorescencia Luz que emite una sustancia cuando se le irradia con luz de longitud de onda corta.
Fluorocromo Pigmento fluorescente.
-fobia Temor a, repulsión.
Foliculitis Normalmente describe una inflamación localizada de los folículos pilosos sin la purulencia de los furúnculos.
Folículo Saco o cavidad pequeño.
Fomites Objetos inanimados que transmiten organismos infecciosos.
Fonación Habla.
Forámenes Salidas de cavidades.
Formaldehído Agente alquilante cuyo vapor puede utilizarse sin presión para descontaminar áreas de gran tamaño tales como habitaciones.
Fotofobia Intolerancia a la luz.
Fragmento Fc Tallo de la estructura en forma de Y de los anticuerpos.
Fuego Lesión en una parte específica del labio y piel inmediatamente adyacente. También llamado ampolla febril.
Fulminante Desarrollo rápido y grave (p. ej., de una infección).
Función mental Actividad mental; pensamiento.
Función vestibular Función de la rama vestibular del octavo nervio craneal que se ocupa del equilibrio del cuerpo.
Fungemia Hongos en el torrente sanguíneo.

Funiculitis Inflamación de una estructura similar a un cordón; por lo general, del cordón espermático.
Furúnculo Infección purulenta de un folículo piloso; flemón o absceso.
Fusiforme Que se reduce gradualmente a ambos extremos.
Fusión directa Método mediante el cual ciertos virus ingresan a una célula.

Gama de hospedadores El espectro limitado de tipos de células que un virus es capaz de infectar.
Gametocito Célula sexual masculina o femenina del parásito del paludismo que se encuentra en la sangre humana y que es transmisible a los mosquitos.
Ganglio epitroclear Ganglio linfático localizado sobre la cara interna del codo.
Ganglio Grupo de células nerviosas fuera de la médula espinal.
Ganglios linfáticos hilares Ganglios en la raíz de cada pulmón.
Gangrena Muerte de tejido.
Gastro- Relativo al estómago.
Gastroenteritis viral aguda Padecimiento caracterizado por vómito y diarrea.
Gel de agarosa Agar altamente purificado.
Gen Secuencia de DNA que codifica para un polipéptido o molécula de RNA.
Género Grupo bien definido de especies que se distingue claramente de otros microorganismos.
-génico Que surge de, origen.
Genoma Complemento genético total de una célula o microbio.
Genotipo Clasificación basada en la constitución genética.
Geofagia Ingestión de tierra.
Germinación Producción de progenie.
Gingivo- Relativo a las encías.
Glándula próstata Glándula que rodea la uretra masculina y que produce parte del líquido seminal.
Glándulas de Bartholin Glándulas lubricantes a ambos lados de la abertura vaginal.
Glándulas exocrinas Glándulas que excretan sus productos a la piel y a los tractos intestinal, respiratorio o genitourinario.
Glándulas parótidas Glándulas salivales debajo de la mejilla.
Glándulas suprarrenales Importantes glándulas endocrinas situadas sobre los riñones.
Glaucoma Presión excesiva dentro del globo del ojo que puede conducir a la ceguera.
Glomérulo Órgano microscópico con capilares especializados dentro de los riñones que filtran productos de desperdicio de la sangre.
Glomerulonefritis Enfermedad inflamatoria de los glomérulos del riñón.
Glotis El área de la laringe que produce sonidos.
Glucanos Polímeros de glucosa.
Glutaraldehído Agente alquilante altamente letal para casi todo microorganismo.
Gnotobiótico Animales criados bajo condiciones asépticas y que pueden ser estériles ("libres de gérmenes") o en los que se puede introducir una microflora definida.
Golgi Organelo celular eucariota compuesto de sacos doblados que preparan materiales para secreción y otros procesos celulares.
Goma Lesión granulomatosa pegajosa que es una de las características de la sífilis terciaria.
Gónadas Ovarios o testículos.
Granulocito Leucocito polimorfonuclear de la serie de neutrófilos, basófilos o eosinófilos.
Granuloma Lesión inflamatoria crónica infiltrada con macrófagos y linfocitos y acompañada de actividad fibroblástica.
Grávida Embarazada.

Halofílico Que prefiere o requiere un alto contenido de sal (p. ej., para el crecimiento).
Haploide La mitad del número de cromosomas de las células eucariotas (*vea* **Meiosis**) o del número de cromosomas en los organismos asexuales.
Hapteno Molécula no inmunogénica por sí misma, pero con la capacidad de evocar la producción de anticuerpos cuando se une a una molécula de mayor tamaño.
Helminto Gusano parasitario.
Hemadsorción Adherencia de eritrocitos a una superficie.
Hemaglutinación Aglutinación de eritrocitos por la unión de anticuerpos o microorganismos.
Hemaglutinina filamentosa (FHA) Proteína similar a un bastón con la capacidad de unirse y aglutinar eritrocitos en *Bordetella*.
Hemaglutinina Proteína de unión vírica en el virión de la influenza.
Hematócrito Volumen de eritrocitos en la sangre expresado como porcentaje del volumen total de la misma.
Hematógeno Derivado de la sangre. Transmitido por el torrente sanguíneo.
Hematoma Extravasación de sangre a los tejidos con inflamación concomitante.
Hematuria Sangre en la orina.
Hemianopsia homónima Ceguera que afecta la misma mitad del campo visual de cada ojo.
Hemianopsia Pérdida de la visión en mitad del campo visual.
Hemo-, hema- Referente a la sangre.
Hemoglobinemia Hemoglobina libre en sangre.
Hemolisina Sustancia o enzima que ocasiona la lisis de eritrocitos.
Hemólisis Destrucción de eritrocitos con liberación de hemoglobina.
Hemoptisis Expectoración de sangre.
Hemotórax Presencia de sangre en la cavidad pleural del pecho.
Hepatitis no A, no B Término utilizado para identificar una hepatitis no debida a la hepatitis A o B, pero que ahora se utiliza muy rara vez a causa del descubrimiento de otros virus específicos de la hepatitis.
Hepato- Relativo al hígado.
Hepatocelular Relativo a las células del hígado (hepatocitos).
Hepatocitos Células hepáticas.
Hepatoma Tumor maligno de células hepáticas.
Hetero- De origen diferente.

Heterocigótico Que tiene diferentes alelos en un *locus* genético particular en una célula diploide.
Heterólogo Derivado de un clon, cepa, especie o tejido diferente.
Heteroploide Célula eucariota con un número anormal de cromosomas.
Heterótrofo Organismo que requiere del carbono orgánico para su nutrición.
Hexacanto Embrión de tenia que contiene seis pares de ganchos.
Hexámero En virología, capsómero conformado por seis subunidades.
Hialino Claro y transparente.
Hibernar Fenómeno de la supervivencia de un virus entre periodos de transmisión.
Hibridación de Southern Método en que se separa el DNA por electroforesis en gel de agarosa antes de enlazarse con la membrana.
Hibridación Proceso en que se realiza un alineamiento (*annealing*) de ácidos nucleicos desnaturalizados de hebra simple provenientes de diversas fuentes.
Hibridoma Clon derivado de la fusión de células de diversos orígenes (p. ej., de un anticuerpo que produce linfocitos y de una célula tumoral).
Hidrocefalia Acumulación patológica de líquido cefalorraquídeo en los ventrículos cerebrales.
Hidrocele Acumulación de líquido en el escroto.
Hidronefrosis Acumulación de orina en la pelvis renal a causa de obstrucción del flujo urinario. Se asocia con atrofia del parénquima renal.
Hifa Filamento fúngico.
Hiper- Mayor que, por encima de lo normal.
Hiperalimentación Administración intravenosa de nutrientes como tratamiento de la desnutrición expresa o potencial.
Hiperamonemia Cantidades excesivas de amonio en la sangre.
Hiperemia Aumento del flujo sanguíneo a un tejido.
Hipernatremia Aumento de sodio en suero.
Hiperplasia Aumento del número de células en un tejido.
Hipersensibilidad Respuesta inmunitaria exagerada y dañina a un estímulo antigénico normalmente inocuo.
Hipertensión Elevación de la presión arterial.
Hipertónico De mayor presión osmótica que el líquido del otro lado de una membrana semipermeable (p. ej., una membrana celular).
Hipertrofia Agrandamiento de un órgano a causa de un aumento en el tamaño de sus células. Observe la diferencia con hiperplasia.
Hipo- Menos que, debajo de lo normal.
Hipoclorhidria Reducción de ácido clorhídrico en el estómago.
Hipoglucemia Niveles de glucosa en sangre menores a los normales.
Hipotálamo Porción del cerebro que forma el piso y parte de la pared lateral del tercer ventrículo.
Hipotensión Presión arterial baja.
Hipotermia Reducción grave de la temperatura corporal.
Hipoxia Disminución del suministro de oxígeno a los tejidos.
Histiocito Macrófago de tejido.
Histocompatibilidad Antígenos de células de tejido que el hospedador reconoce como propias o ajenas.
Homeostasis Tendencia a la estabilidad de condiciones dentro de un sistema biológico complejo.
Homocigótico Que posee los mismos alelos en un *locus* genético particular dentro de una célula diploide.
Hospedador definitivo Especie en la que el parásito se reproduce sexualmente.
Hospedador intermedio Especie dentro de la cual el parásito se reproduce en forma asexual.
Huesecillos Huesos pequeños (p. ej., del oído).
Humor vítreo Líquido viscoso transparente en la cámara posterior del ojo.
Humoral Mediado por líquidos. En inmunología, se relaciona con la inmunidad mediada por anticuerpos a diferencia de la inmunidad celular.

Icosaedro Forma geométrica sólida con 12 vértices. Sirve como base estructural para muchos virus.
Ictérico Referente a la ictericia.
Idiopático De origen desconocido.
Idiotipo Variación en la región hipervariable del sitio de combinación Fab a causa de mutaciones.
IEE *Vea* **Inmunoensayo enzimático**
Ig Abreviatura para los anticuerpos del grupo de las inmunoglobulinas. Incluyen las clases IgG, IgM, IgA, IgD, IgE y sIgA.
IgA secretora Complejo de dos moléculas de IgA y la pieza secretora.
Ileítis Inflamación de la parte distal del íleon.
Íleon Porción del intestino delgado entre el yeyuno y el ciego.
Impétigo Infección pustular superficial de la piel.
In vitro Que sucede dentro de un tubo de ensayo.
In vivo Que sucede dentro de un animal viviente.
Incidencia El número de casos nuevos de una enfermedad dentro de un periodo especificado.
Índice de enfermedad Número de personas que desarrolla una enfermedad dividido entre el número total de infectados.
Inductor Molécula reguladora que inicia la transcripción.
Infarto Interferencia con la irrigación sanguínea y que ocasiona la muerte local de tejidos.
Infección generalizada Infección que se disemina por todo el cuerpo.
Infección lítica Que produce muerte celular.
Infección no transmisible Que no se transmite de humano a humano.
Infección zoonótica Enfermedad transmisible a los humanos a partir de un hospedador o reservorio animal.
Infectividad Capacidad de ataque de una enfermedad.
Inhibición por retroalimentación Proceso en el que el producto final de la secuencia controla la actividad de la primera enzima en la secuencia.
Inmunidad adquirida Inmunidad que se desarrolla después de la exposición a agentes infecciosos o por medio de infusión de anticuerpos.
Inmunidad concomitante La capacidad de algunos gusanos adultos de una infección primaria para sobrevivir en un hospedador resistente a la reinfección.

Inmunidad mediada por células Reacciones inmunitarias en las que los linfocitos T secretan citocinas a fin de modificar o destruir células extrañas o infectadas.
Inmunidad pasiva Transferencia de anticuerpos de una persona a otra.
Inmunidad tipoespecífica Protección de infecciones subsiguientes por cepas con el mismo tipo M de estreptococos, por ejemplo.
Inmunocito Célula de la serie linfoide que responde a un estímulo antigénico mediante la producción de anticuerpos o la iniciación de procesos inmunitarios mediados por células.
Inmunocompromiso o inmunodepresión Deficiencia en algunos componentes de los mecanismos inmunitarios del cuerpo.
Inmunodifusión Procedimiento que implica la difusión de antígenos y anticuerpos unos hacia otros en un gel. Se desarrolla un precipitado visible en el sitio de interacción de las concentraciones óptimas.
Inmunoensayo enzimático Método para detectar las reacciones antígeno-anticuerpo mediante el etiquetaje de algunos de los reactivos con un marcador enzimático detectable.
Inmunofluorescencia Procedimiento microscópico que utiliza anticuerpos etiquetados con un tinte fluorescente que permite la detección visible de los sitios de reacción con el antígeno.
Inmunógeno Antígeno que induce una respuesta inmunitaria.
Inmunoglobulinas *Vea* **Anticuerpo**
Integrinas Familia de proteínas transmembranales de las células eucariotas que interactúa con la matriz extracelular y con las proteínas citoesqueléticas.
Integumento Capa que envuelve, por ejemplo, piel, membrana o cutícula.
Inter- Entre.
Interferencia Método de detección viral en cultivos celulares en que el virus infectante puede detectarse al desafiar al cultivo celular con un virus distinto.
Interferón Clase de citocinas que tienen una actividad antiviral no específica.
Interleucina Clase de citocinas producidas por macrófagos o células T que median el crecimiento y diferenciación de las células, en especial de los linfocitos.
Intermediarios reactivos del oxígeno Superóxido, peróxido de hidrógeno y oxígeno singlete producidos por los fagocitos.
Intersticial Espacios entre las células de un tejido.
Intertriginoso Relativo al área entre los pliegues de la piel.
Íntima Capa interna de un vaso sanguíneo.
Intimina Principal proteína de unión de *E. coli* enteropatógena.
Intra- Dentro.
Intrahospitalario Adquirido dentro de un hospital.
Intraparto Que ocurre durante el proceso de parto.
Intratecal Dentro de las membranas de la médula espinal.
Introito Abertura.
Invasina Clase de moléculas que dirige la entrada bacteriana a las células o proporciona un contacto directo íntimo entre la superficie bacteriana y la membrana plasmática de la célula hospedadora.
Inversión Cambio en la dirección de un segmento de DNA mediante el empalme de cada hebra del segmento en la hebra complementaria.
Isla de patogenicidad Gran bloque de genes que se encuentran en el cromosoma bacteriano y que tiene características fundamentales diferentes del resto del genoma del organismo hospedador actual.
Isoantígeno Sustancia normal presente en un individuo que puede ocasionar una respuesta antigénica en otro.
Isotiocianato de fluoresceína Tinción fluorescente.
Isotónico De la misma presión osmótica que una solución del otro lado de una membrana semipermeable.
-itis Inflamación.

Kwashiorkor Padecimiento ocasionado por desnutrición proteínica grave en niños.

Labios Estructuras de los genitales femeninos externos.
Lactámico β Clase de antibiótico que inhibe la síntesis de peptidoglucano de la pared celular bacteriana.
Lactoferrina Proteína fijadora de hierro presente en la leche, otras secreciones y en los gránulos de los neutrófilos.
Lámina propia Tejido conectivo que soporta las células epiteliales de una membrana mucosa.
Laminina Principal componente proteico de las láminas basales.
LCR *Vea* **Líquido cefalorraquídeo**
Lectina Mecanismo que une las fracciones carbohidrato y las interacciones proteína-proteína con base en una secuencia peptídica específica.
Lentivirus El VIH-1 y el VIH-2, que provocan el SIDA, son lentivirus.
Lesiones de Janeway Lesiones maculares indoloras en las palmas y plantas que se observan en la endocarditis bacteriana aguda.
Leucemia Tumor maligno de leucocitos.
Leuco- Blanco; relativo a los leucocitos.
Leucocito Glóbulos blancos que incluyen a los granulocitos, linfocitos y monocitos.
Leucocitosis Aumento en el conteo sanguíneo de leucocitos.
Leucopenia Conteo anormalmente bajo de leucocitos.
Leucotrienos Productos del ácido araquidónico que median reacciones inflamatorias y alérgicas.
Levadura Célula fúngica simple que se reproduce por gemación.
Ligando Componente de un complejo que incluye la unión de moléculas o estructuras.
Linfa Líquido hístico derivado de la sangre y que pasa a los ganglios linfáticos.
Linfadenitis Ganglios linfáticos crecidos e inflamados.
Linfangitis Inflamación de los vasos linfáticos.
Linfo- Relativo al sistema linfático.
Linfocina Citocina producida por linfocitos.
Linfocitosis Aumento en el conteo sanguíneo de linfocitos.
Linfoma Tumor de tejidos linfáticos.
Linforreticular Relacionado con el sistema reticuloendotelial.
Lípido A Fosfolípido que contiene glucosamina.
Lipo- Relacionado con grasas o lípidos.

Lipoarabinomanano (LAM) Complejo lípido polisacárido.
Lipopolisacárido Molécula especial en la capa más externa de la membrana celular gramnegativa y que es tóxica para los humanos.
Líquido amniótico Líquido dentro del saco amniótico que rodea al feto.
Líquido cefalorraquídeo Líquido que llena los espacios dentro y alrededor del sistema nervioso central.
Lisado Sobrenadante producido por lisis.
Lisis Disolución celular.
Lisogenia Estado en el que un genoma viral permanece dentro de un genoma bacteriano y se replica con el mismo.
Lisosoma Organelo intracelular que contiene enzimas digestivas hidrolíticas.
Lisozima Enzima que degrada un peptidoglucano bacteriano.
-lítico Relativo a la lisis.
Llaga por presión Úlcera por decúbito (por presión).
Lobar Relacionado con un lóbulo del pulmón.
Lofotrico Describe diversos flagelos a uno o ambos extremos de un bacilo.
Lupus eritematoso (sistémico) Enfermedad inflamatoria autoinmunitaria de la piel, articulaciones y otros tejidos.
Luz Cavidad dentro de un órgano tubular.
Luz ultravioleta (UV) Tiene una longitud de onda de 240 a 280 nm, se absorbe en los ácidos nucleicos y ocasiona daños genéticos.

Macro- De gran tamaño.
Macrófago Fagocito de tejido y sangre derivado de células mononucleares.
Mácula Lesión plana de una erupción cutánea.
Marco de lectura Forma en la que los nucleótidos de DNA y mRNA se agrupan en codones de tres para leer el mensaje.
Masetero Músculo principal que controla el movimiento de la mandíbula o maxilar inferior.
Mastitis Inflamación de las mamas.
Mastocito Célula del tejido conectivo análoga al basófilo sanguíneo. Sus gránulos contienen heparina, histamina y otros mediadores vasoactivos.
Mastoides Apófisis del hueso temporal detrás de la oreja que contiene celdillas aéreas.
Meato Orificio.
Mediastino Porción intermedia del tórax que incluye el corazón, la bifurcación bronquial y el esófago.
Medios selectivos Medios de cultivo diseñados para suprimir el crecimiento de organismos comunes a fin de permitir el aislamiento de un patógeno seleccionado.
Médula Porción interna de un órgano dentro de una corteza.
Mega- Grande.
Megacolon Dilatación del colon.
-megalia Crecimiento; por lo general, de un órgano.
Meiosis Proceso de división celular que produce gametos haploides.
Melioidosis Pulmonía tropical a menudo recurrente.
Membrana corioalantoidea Membrana externa que rodea al embrión de un ave dentro del cascarón.
Membrana coriónica Membrana extraembrionaria más externa a partir de la que se origina la placenta.
Membrana externa Segunda membrana externa del peptidoglucano que únicamente se encuentra en bacterias gramnegativas.
Membrana timpánica Tímpano.
Meninges Las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal.
Meningitis aséptica Inflamación meníngea asociada primordialmente con un aumento de células (pleocitosis).
Meningitis purulenta Infección de las meninges asociada con un marcado exudado inflamatorio agudo normalmente ocasionado por una infección bacteriana.
Merozoíto Etapa en el ciclo vital de un parásito esporozoario que resulta de la división asexual; célula hija.
Mesenquimatoso Derivado de la capa mesodérmica del embrión.
Mesenterio Pliegue de peritoneo que rodea el tracto intestinal y lo une con la pared abdominal posterior.
Mesófilo Microbio que presenta un crecimiento óptimo a temperaturas que se aproximan a las del cuerpo.
Mesosoma Invaginación compleja de la membrana celular bacteriana.
Metástasis Tumores satélite o infecciones que se propagan a través de los ganglios linfáticos o la corriente sanguínea a partir de un sitio primario.
-metría Medición.
Mialgia Dolor muscular.
Micelio Masa de hifas fúngicas.
Micetoma Granuloma o lesión local ocasionada por un hongo.
Micología Ciencia dedicada al estudio de los hongos.
Micosis Infección fúngica.
Micotoxina Toxina formada por hongos en el ambiente.
Micro- Pequeño.
Microaerófilo Que presenta un crecimiento óptimo con oxígeno a concentraciones que se encuentran entre las ambientales y la anaerobiosis.
Microcefalia Cabeza pequeña con ausencia de desarrollo cerebral.
Microdeleción Eliminación de un solo nucleótido y su complemento en la cadena contraria.
Microfilamentos Filamentos de proteína que forman la estructura interna de las células eucariotas.
Microftalmía Falta de desarrollo del tamaño ocular normal.
Microinserción Adición de un solo nucleótido y su complemento en la hebra contraria.
Microscopia de campo oscuro Método en el que un condensador enfoca la luz en diagonal al espécimen de tal forma que sólo se refleja la luz de la materia particulada.
Microtúbulo Elemento cilíndrico del citoesqueleto de las células animales y vegetales.
Mielina Componente de la vaina que rodea al axón de una neurona y que aumenta la velocidad de conducción del impulso nervioso.
Mielitis Inflamación de la médula espinal.
Mieloma Tumor maligno derivado de las células de la médula ósea.
Mielomeningocele Malformación de la columna vertebral con protrusión de las meninges.
Mieloperoxidasa Enzima intracelular de los fagocitos profesionales.

Mímica molecular Epítopos de organismos infecciosos que estimulan reacciones inmunitarias a los tejidos del hospedador así como el antígeno homólogo.
Mio- Relativo a los músculos.
Miocardio Músculo cardiaco.
Miocardiopatía Enfermedad del músculo cardiaco.
Miracidios Larvas ciliadas.
Miringitis Inflamación de la membrana timpánica del oído.
Mitocondrias Organelos citoplásmicos complejos de las células eucariotas que participan en la fosforilación oxidativa.
Mitógeno Sustancia que aumenta la frecuencia normal de las mutaciones.
Monocapa Capa de células eucariotas cultivadas sobre una superficie de vidrio o plástico.
Monocito Fagocito mononuclear de gran tamaño de sangre y tejidos que a la larga se convierte en macrófago.
Monoclonal Derivado de una sola célula.
Monotrico Que posee un solo flagelo.
Mordente Sustancia que intensifica el efecto de una tinción.
Morfología colonial Características de colonias aisladas de bacterias que varían en forma considerable, como en cuanto a forma, textura, color y otros rasgos.
Morfología Forma y tamaño de un organismo o célula.
Mucolítico Sustancia que disuelve el moco.
Muestras indirectas Especímenes de exudados inflamatorios que han pasado a través de sitios que se saben colonizados con flora normal.
Mutación Cambio permanente y heredable en el genoma.
Mutación de sentido erróneo Mutación de reemplazo en un codón que cambia la transcripción del mRNA a un aminoácido distinto.
Mutación polar Prevención de la expresión de todos los genes alejados del promotor del gen mutado.
Mutación sin sentido Mutación de reemplazo que transforma un codón que especifica un aminoácido en uno que no especifica ninguno.
Mutagénesis por inserción Mecanismo en el que el promotor o potenciador viral es suficiente para ocasionar la expresión inadecuada de un gen celular que reside en las inmediaciones del provirus integrado.
Mutágeno Sustancia que aumenta el índice de mutaciones de las células u organismos.

Narinas Interior de las fosas nasales.
Necrosis Muerte del tejido.
Nefritogénico Que produce inflamación de los riñones.
Nefro- Relativo al riñón.
Nematodo Gusano redondo.
Neo- Nuevo.
Neoplasma Tumor.
Nervios colinérgicos Fibras nerviosas que liberan acetilcolina como mediador en sus terminales efectoras.
Neucleoide Cuerpo nuclear.
Neumonitis Inflamación del pulmón.
Neumotórax Aire en la cavidad pleural.
Neuraminidasa Enzima antigénica hidrolítica que actúa sobre los receptores de hemaglutinina destruyendo su ácido neuramínico terminal.
Neuro- Relacionado con el sistema nervioso central o con los nervios.
Neurona Nervio y su célula nerviosa.
Neurosífilis Padecimiento de la sífilis terciaria en la cual la meningitis crónica es la manifestación más común.
Neutrófilos Clase principal de leucocitos fagocíticos polimorfonucleares.
Neutropenia Reducción en el número de neutrófilos circulantes.
Nido Foco de infección, racimo.
Nódulos de Osler Pápulas cutáneas, casi siempre en manos y pies, que se observan en la endocarditis bacteriana.
Noma Trastorno gangrenoso que se disemina de la cavidad bucal a la piel; se observa en niños con desnutrición.
Nucleocápside Ácido nucleico y capa proteica circundante (cápside) que forman la estructura básica de los virus.
Nucleoide Genoma circular de DNA de doble cadena de una bacteria.
Nucléolo Cuerpo redondo dentro de un núcleo eucariota que es el sitio de la síntesis del RNA ribosómico.

Oculto Escondido, poco evidente.
Oftalmía Inflamación grave del ojo.
Olfatorio Relativo al sentido del olfato.
Oligo- Pequeños, pocos.
Oligodendroglia Tejido conectivo especializado del sistema nervioso central.
Onco- Relacionado con los tumores.
Oncogén Gen cuya activación se relaciona con cambio y progresión malignos.
Oncorretrovirus Uno de dos principales grupos de retrovirus que infectan al ser humano. Transforman a las células y producen virus nuevos de forma indefinida.
Ontogenia Origen y evolución del desarrollo de un organismo individual.
Ooquiste Estructura que se forma al enquistarse un cigoto.
Operador Uno de los componentes de la estructura de un operón típico.
Opérculo Tapa o cobertura.
Operón Gen operador y gen(es) estructural(es) adyacente(s) que controla.
Opistótonos Espasmo grave de los músculos de la espalda que conduce a una hiperextensión de la columna vertebral.
Oportunista Microorganismo que sólo causa enfermedad cuando las defensas del cuerpo se ven comprometidas o superadas.
Opsonina, opsonización Recubrimiento por anticuerpos o por el complemento que facilita la fagocitosis de los microbios.
Órbita Cavidad del cráneo que contiene al globo ocular.
Organelos Estructuras citoplásmicas limitadas por membranas, de las células eucariotas, que llevan a cabo funciones específicas.
Organogénesis Formación de los órganos del cuerpo.
Oro- Relativo a la boca.
Orquitis Inflamación de los testículos.
-oscopia Uso de un instrumento para ver dentro de una víscera o vaso.

Osteo- Referente al hueso.
Osteomielitis Inflamación de la médula ósea y huesos adyacentes.
Otitis externa Inflamación del conducto auditivo con supuración purulenta del oído.
Oto- Referente al oído.
Ovíparo Que produce huevos en los cuales el embrión sale del cuerpo.
Oxidasa Enzima de oxidorreducción que cataliza la transferencia de electrones al oxígeno molecular con la formación de agua.
Óxido de etileno Gas inflamable y potencialmente explosivo que funciona como agente alquilante que neutraliza microorganismos.
Oxígeno hiperbárico Oxígeno a una presión mayor que la del ambiente.

Palpebral Referente a los párpados.
Pan- A lo largo, en todo.
Panadizo Absceso en la tercera falange de los dedos. También llamado paroniquia.
Pandemia Epidemia mundial grave.
Panencefalitis Inflamación de todos los tejidos del cerebro.
Papila Inflamación pequeña similar a un pezón.
Papiledema Edema del nervio óptico y la retina adyacente.
Papiloma Tumor verrugoso del epitelio.
Pápula Nódulo pequeño, firme y elevado de la piel.
Para- Junto a, anormal.
Parasitismo Describe la relación entre el parásito y el hospedador.
Parásito Organismo que vive en y a expensas de otro organismo.
Parénquima Sustancia de los órganos corporales en contraste con su cubierta.
Parenteral Administración por inyección más que por la boca.
Paresia Parálisis.
Parestesias Trastornos en la sensibilidad; hormigueo.
Paroniquia Infección del pliegue ungular.
Partícula Dane La partícula completa e intacta del virus de la hepatitis B.
Partículas de látex utilizadas para absorber algunos antígenos. Las partículas tratadas se aglutinan con el anticuerpo especificado.
Partículas defectuosas interferentes Genomas no infecciosos que interfieren con la replicación del virus infeccioso.
Parto Proceso de dar a luz.
Pasteurización Proceso de calentamiento de la leche y otros líquidos para destruir microorganismos.
-patía Que denota enfermedad.
Patogénico Capaz de ocasionar enfermedad.
Patognomónico Diagnóstico, distintivo.
Pelo Estructura fibrilar sobre la superficie de una célula bacteriana.
Pelo sexual Estructura especializada implicada en el intercambio de material genético en algunas bacterias gramnegativas.
-penia Disminución en número.
Penicilina *Vea* **Lactámico β**
Pentámero Polímero de la cápside viral que tiene cinco unidades estructurales.
Peptidoglucano Polímero de enlaces cruzados con alto peso molecular que forma la estructura rígida de la pared celular bacteriana.
Peptona Producto hidrolizado de proteína que se emplea como fuente de aminoácidos en los medios de cultivo bacterianos.
Peri- Alrededor, cubierta.
Periapical Junto a la raíz de un diente.
Pericardio Recubrimiento membranoso alrededor del corazón.
Perineo Área entre la vulva o el escroto y el ano.
Periodo de incubación Tiempo entre la exposición a un organismo y la aparición de los primeros síntomas.
Periodo extrínseco de incubación Periodo que se requiere en la multiplicación viral a fin de aumentar la capacidad de transmisión de la infección a los vertebrados a través de una picadura.
Periodo latente Tiempo desde el principio de una infección hasta que se encuentran viriones progenie fuera de las células.
Periodontal Área alrededor del diente, incluyendo los tejidos de apoyo.
Periostio Membrana alrededor del hueso.
Periplasma Área entre las membranas externa y celular de una bacteria gramnegativa. Contiene la capa de peptidoglucano.
Peristalsis Ondas contráctiles normales de un órgano hueco.
Peristoma La boca y áreas circundantes de ciertos protozoarios ciliados.
Peritrico Presencia de múltiples flagelos alrededor de una célula bacteriana.
Permeasa Proteína del sistema de transporte de la membrana celular bacteriana.
Peste bubónica Infección producida por *Yersinia pestis,* proveniente de los roedores y transmitida a los humanos por la picadura de pulgas infectadas; es la enfermedad más explosivamente virulenta que se conoce y empieza con un bubón y se extiende al torrente sanguíneo. También conocida como la peste o muerte negra.
Peste pulmonar Pulmonía altamente contagiosa secundaria a la peste bubónica y que se transmite de persona a persona por vía de inhalación del esputo en aerosol.
Petequias Pequeñas hemorragias (<3 mm) en la piel que contienen eritrocitos y hemoglobina.
Pie de atleta *Vea* **Tiña del pie**
Piedra Infección del pelo que se caracteriza por nódulos blancos o negros adheridos al tallo piloso.
Pielonefritis Infección de la pelvis y de los tejidos renales.
Pieza secretora Proteína en la superficie de células epiteliales locales.
Pileflebitis Inflamación del sistema venoso portal.
Pilosebáceo Unidad formada por el folículo piloso y la glándula sebácea.
Pinocitosis Captación de líquidos hacia el interior de la célula a través de un mecanismo análogo a la fagocitosis.

Pio- Que produce pus.
Piocianina Pigmento azul producido por *P. aeruginosa*.
Piodermia Impétigo.
Piógeno Que produce pus y lesiones pustulares.
Pitiriasis (tiña) versicolor Áreas discretas de hipopigmentación o hiperpigmentación de la piel, asociadas con induración y descamación; se presenta en climas tropicales y templados.
Piuria Pus en la orina.
Placa cribiforme Área ósea arriba de la cavidad nasal por la que pasan los nervios olfatorios.
Placa Parche o área plana. Zona de lisis en las células fijas del hospedador por acción de un virus infectante.
Placas de Peyer Folículos linfoides en el íleon.
Plancton Organismos diminutos, vegetales y animales, que viven en aguas naturales.
Plaqueta Pequeña célula sin núcleo implicada en el llenado de pequeños orificios en los vasos sanguíneos y en los mecanismos de coagulación.
Plasma Componente no celular de la sangre entera.
Plásmido Molécula de DNA extracromosómico circular de doble cadena.
Plásmido R (factor R) Plásmido que contiene un gen de resistencia a los fármacos antimicrobianos.
Plasmina Derivado del plasminógeno; disuelve la fibrina.
Pleo- Más.
Pleocitosis Aumento en el número de células en un área específica.
Pleomorfismo Variación en la forma y tamaño.
Pleura Membrana que cubre los pulmones y la cavidad torácica y que encierra el espacio pleural.
Pleuresía Inflamación de la pleura.
Pleuro- Relativo a la pleura.
Pleurodinia Dolor causado por la inflamación o irritación de la pleura.
Plexos coroideos Invaginaciones vasculares hacia el interior de los ventrículos cerebrales. Producen el líquido cefalorraquídeo.
Poli- Muchos, repetido.
Poliartralgia Dolor en diversas articulaciones.
Policistrónico Que codifica dos o más proteínas (p. ej., mRNA policistrónico).
Polimiositis Inflamación de muchos músculos.
Polimorfonuclear Núcleo de dos o más lóbulos.
Polineuritis Inflamación de muchos nervios.
Poliomielitis Destrucción selectiva de las células motoras del asta anterior en la médula espinal, el tronco encefálico, o ambos.
Pólipo Tumor sésil, benigno o maligno, de una membrana mucosa (normalmente del colon).
Poliposis Presencia de muchos pólipos.
Poliproteína Larga cadena de polipéptidos.
Polisacárido central Componente de un lipopolisacárido que contiene algunos residuos inusuales de carbohidrato y que es bastante constante en estructura entre especies relacionadas de bacterias.
Porina Proteína de los poros de la membrana externa de las bacterias gramnegativas.
Precauciones estándar Medidas recomendadas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, incluyendo el uso de batas y guantes al estar en contacto con la sangre o secreciones de pacientes.
Premenarquía Años prepuberales de la mujer (antes del inicio de la menstruación).
Premunición Respuesta inmunitaria iniciada por el hospedador que limita la multiplicación del parásito y modera las manifestaciones clínicas sin eliminar la infección.
Prepucio Piel que cubre el glande del pene.
Presión de turgencia Presión osmótica de los contenidos celulares.
Prevalencia Indica el número total de casos que existen dentro de una población.
Prion Agente infeccioso compuesto únicamente de proteínas que parece ser el responsable de algunas encefalopatías espongiformes transmisibles y hereditarias en animales y humanos.
Pro- Antes, un precursor.
Problema de la terminación En la replicación del DNA, limitación sobre la finalización de las cadenas de DNA en una plantilla lineal.
Procariota Organismo que carece de un núcleo verdadero. Posee un solo cromosoma.
Proctoscopia Uso de un instrumento para examinar el interior del recto.
Prodrómico Síntoma inicial antes del desarrollo de las manifestaciones características de una enfermedad.
Profago Genoma completo de un virus bacteriano integrado en el cromosoma.
Profilaxis Medidas o tratamientos diseñados para evitar enfermedades.
Proglótido Uno de los segmentos del cuerpo de una tenia.
Promotor Región de DNA al inicio de un gen que enlaza la RNA polimerasa e inicia la transcripción.
Prostaglandinas Derivados del ácido araquidónico que median una variedad de reacciones biológicas, incluyendo la inflamación.
Proteasoma Complejo proteico de gran tamaño que digiere proteínas para degradarlas en péptidos.
Proteínas de andamiaje Elementos constituyentes intermedios en el ensamblaje de la cabeza de un bacteriófago.
Proteínas fijadoras de penicilina (PBP) Enzimas de peptidoglucano con enlaces cruzados así llamadas por su propiedad de fijar la penicilina.
Proteínas piloto Acompañan al genoma fago al interior de la célula bacteriana y tienen la función de "pilotear" el ácido nucleico hacia un blanco específico.
Proteinuria Presencia de proteína en la orina que indica la presencia de alguna anormalidad renal.
Prótesis Sustitución artificial de una parte faltante del cuerpo.
Protómero Subunidad proteica de un capsómero viral.
Protooncogén Célula normal que posee homólogos de oncogén.
Protoplasma Solución coloidal viscosa que constituye la materia viva.

Protoplasto Bacteria grampositiva que ha perdido su pared celular.
Protótrofo Cepas bacterianas con vías sintéticas completas de las cuales se pueden derivar los auxótrofos.
Protozoario Miembro unicelular del reino animal.
Protrombina Precursora de la trombina; la trombina activa el mecanismo terminal de coagulación sanguínea.
Proventrículo En un invertebrado, crecimiento del tracto digestivo que antecede al estómago.
Provirus Genoma viral completo integrado en un genoma eucariota.
Prurito Comezón.
Psicrófilo Microorganismo que crece de manera óptima o exclusiva a temperaturas bajas.
Puerperal Posterior al parto.
Púrpura Hemorragias múltiples en la piel, mucosas u otros órganos.
Pústula Presencia de pus en un folículo piloso infectado o glándula sudorípara, lo que produce inflamación visible.

Quelante Compuesto que se une con iones metálicos.
Queratina Protección principal de la piel, cabello y uñas.
Queratitis Inflamación de la córnea del ojo.
Quimiocinas Proteínas o glucoproteínas implicadas en la comunicación célula a célula.
Quimioprofilaxis Uso de antimicrobianos para prevenir infecciones.
Quimiotaxis Atracción de una célula móvil a un químico.
Quinolonas Clase de antimicrobianos que se enlazan con la girasa del DNA bacteriano, inhibiendo la replicación del mismo.
Quitina Polisacárido que forma los exoesqueletos de algunos insectos o de las paredes celulares de los hongos.

Radiación ionizante Luz que tiene una mayor energía que la ultravioleta, ocasiona daños directos al DNA y produce radicales libres tóxicos y peróxido de hidrógeno a partir del agua de las células microbianas.
Radioinmunoensayo Método para detectar las reacciones antígeno-anticuerpo que utiliza un radioisótopo como etiqueta fácilmente detectable.
Reacción en cadena de la polimerasa Amplificación continua mediada por enzimas de una secuencia de nucleótido que permite su detección y análisis.
Receptor Componente de la superficie celular al que otra sustancia u organismo se adhiere de forma específica.
Receptor tipo peaje Receptor de reconocimiento de patrones en la superficie de los fagocitos que desencadena respuestas a patógenos.
Recombinación La combinación de material genérico de diversas fuentes.
Reduvio Insecto alado de gran tamaño con "nariz" en forma de cono.
Regulón Colección de genes u operones controlada por una proteína reguladora común.
Renal Relativo a los riñones.
Reordenamiento "Intercambio" de genes completos.
Repetición Producción de un segmento redundante de DNA; por lo general, adyacente al segmento original.
Replicación Proceso mediante el cual se realiza una copia exacta de DNA progenitor o viral utilizando la molécula progenitora como plantilla.
Represor Proteína reguladora que se une con una secuencia operadora e inhibe la transcripción del (los) gen(es) adyacente(s).
Reservorio Hábitat o fuente natural de un organismo infeccioso.
Respiración Metabolismo energético que utiliza oxígeno.
Respuesta de choque térmico Fenómeno en el que se puede activar la transcripción de hasta 20 genes al aumentar la temperatura o al imponer diversos tipos de estrés químico.
Respuesta primaria Resultado del contacto inicial con un antígeno nuevo.
Retículo endoplásmico Sistema de membranas y túbulos dentro del citoplasma de las células eucariotas.
Retinoblastoma Tumor maligno de la retina.
Retrovirus transformante Virus transformante que contiene genes celulares.
Retrovirus Virus de RNA, genoma del cual se transcribe en DNA mediante la enzima transcriptasa inversa.
Ribotipificación Uso de rRNA para sondear cromosomas para su tipificación.
RIE *Vea* **Radioinmunoensayo**
Rino- Relacionado con la nariz.
Rinorrea Secreción continua de moco líquido de la nariz.
Rizópodo Ameba.
RNA de transferencia (tRNA) RNA pequeño que fija un aminoácido y lo entrega al ribosoma para su incorporación en una proteína.
RNA polimerasa Enzima que cataliza la síntesis de mRNA bajo la dirección de una plantilla de DNA.
RNA ribosómico (rRNA) RNA presente en los ribosomas, incluyendo el RNA de transferencia (tRNA) implicado en la síntesis de proteínas.
Roncos Ronquidos intensos o sonidos respiratorios estertóreos que se escuchan con un estetoscopio.
Rostelo Porción de la cabeza de la tenia que contiene ganchos u otros órganos de adhesión.

Salpingitis Inflamación de las trompas de Falopio.
Saprófito Organismo que vive de la materia orgánica muerta en el ambiente.
Sarcoidosis Enfermedad de etiología desconocida caracterizada por lesiones granulomatosas en diversos tejidos y órganos.
Sarcolema Membrana que rodea las fibras musculares.
Sarcoma de Kaposi Tumor vascular maligno múltiple. Se presenta de manera más común como complicación del SIDA.
-scopia Denota el uso de un instrumento para la examinación visual de una víscera hueca (p. ej., broncoscopia).
Sebáceo Relacionado con el sebo y la producción del mismo.
Sebo Secreción cerosa de las glándulas sebáceas.
Secuelas Resultados subsiguientes a una infección o enfermedad de otro tipo.

Secuencia de inserción *Vea* **Transposón**
Secuestro Fragmento óseo necrosado.
Selvático Relacionado con bosques. Comúnmente se aplica a pestes o arbovirus no urbanos, sea que se presenten en áreas boscosas o praderas.
Seno Tracto que conduce de un área infectada o víscera hueca a la superficie; conducto venoso de amplio calibre; senos nasales accesorios que son sacos ciegos que drenan a la nasofaringe.
Senos auxiliares Cavidades ciegas en el hueso que drenan hacia la cavidad nasal.
Sepsis Término clínico que se utiliza como sinónimo de septicemia.
Septicemia Término clínico que indica evidencia de enfermedad sistémica asociada con la presencia de organismos en la sangre (*vea* **Bacteriemia**).
Seroconversión Desarrollo de anticuerpos en respuesta a una infección.
Serodiagnóstico Diagnóstico de una infección mediante procedimientos serológicos.
Serotipo Subtipo de especie detectable con un antisuero específico.
Serotonina Amina vasoconstrictora normalmente derivada de las plaquetas.
Serpiginoso Que se mueve de manera irregular de un lugar a otro; similar a una serpiente.
seudo- o pseudo- Falso.
Seudohifa Estructura que tiene constricciones recurrentes similares a brotes y paredes celulares menos rígidas que una hifa.
Seudomembrana Membrana que consiste en tejido necrótico, células inflamatorias y bacterias.
Seudópodo Pie falso. Extrusión móvil del citoplasma de una célula ameboide que provee movimiento o ingestión de partículas de alimento.
Sideróforo Molécula pequeña fijadora de hierro que ayuda en su transporte a través de las membranas.
Signo de Romaña Oftalmía unilateral, edema de los párpados y aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos de drenaje.
Simbionte Organismo que vive dentro de otro o en asociación cercana con el mismo.
Sinapsis Conexión entre neuronas para la transmisión de impulsos nerviosos.
Sinapsis neuromotoras Conexiones entre las terminaciones nerviosas y los músculos.
Sincitio Masa multinuclear de células fusionadas.
Síndrome Grupo de manifestaciones clínicas que caracterizan una enfermedad o padecimiento particular.
Síndrome de choque tóxico Enfermedad potencialmente fatal ocasionada por las toxinas estafilocócicas o estreptocócicas.
Síndrome de emaciación Adelgazamiento y diarrea graves e intratables del SIDA.
Síndrome de Guillain-Barré Polineuritis febril con debilidad muscular; puede conducir a una parálisis.
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) Enfermedad ocasionada por la infección viral de componentes esenciales del sistema inmunitario.
Síndrome de Katayama Padecimiento de personas con esquistosomiasis en que se encuentran presentes leucocitosis, eosinofilia periférica marcada y niveles elevados de inmunoglobulinas IgM, IgG e IgE.
Síndrome de Reye Encefalopatía con infiltración grasa de las vísceras.
Síndrome de Stevens-Johnson Reacción alérgica grave caracterizada por múltiples lesiones tipo ámpula en la piel y membranas mucosas.
Síndrome hemolítico urémico Síndrome que incluye anemia hemolítica, trombocitopenia y disfunción renal.
Síndrome séptico Hallazgos de sepsis junto con alteraciones en la perfusión.
Sinérgico Efecto potenciado más que aditivo de dos agentes o procesos que actúan en conjunto.
Sinovio Membrana que recubre una articulación, tendón o bolsa.
Sinusoide Pasaje venoso de paredes delgadas. Más pequeño que un seno.
Sistema hematopoyético Células precursoras que producen glóbulos sanguíneos.
Sistema reticuloendotelial Sistema de monocitos fagocíticos; en especial aquellos del bazo, médula ósea y ganglios linfáticos.
Sistema venoso portal Venas que transportan la sangre del tracto intestinal al hígado.
Sitio de empaquetamiento *Locus* particular del genoma donde a menudo se inicia el ensamblaje.
Sonda Segmento corto y etiquetado de ácido nucleico capaz de detectar la misma secuencia en un blanco desconocido.
Sub- Inferior.
Subaracnoideo Área entre las capas media (aracnoides) e interna (piamadre) de las meninges y que contiene líquido cefalorraquídeo.
Subdural Área entre las capas externa (duramadre) y media (aracnoides) de las meninges.
Subfrénico Debajo del diafragma.
Submandibular Debajo de la quijada.
Suero Parte líquida de la sangre separable después de la coagulación.
Superantígeno Antígeno capaz de estimular una liberación masiva de citocinas mediante la interacción simultánea (sin procesamiento) de receptores MHC clase II y de células T.
Superóxido dismutasa Enzima que se encuentra en todos los organismos que sobreviven a la presencia del oxígeno.
Supra- Superior.
Supurativo Que produce pus.
Surco gingival Área entre los dientes y la encía.
Surco Hendidura.
Surfactante Sustancia que actúa sobre una superficie para reducir la tensión superficial (p. ej., un detergente).

Tabes dorsal Síndrome en la sífilis terciaria que produce ataxia, marcha con base amplia de sustentación, marcha sonora y pérdida de sensación.
Talasemia Anemia hemolítica hereditaria ocasionada por una síntesis anormal de hemoglobina.

Talina Una de las proteínas que conecta las integrinas con el citoesqueleto de actina de las células eucariotas.
Taponamiento (cardiaco) Aumento en la cantidad de líquido o constricción alrededor del corazón que conduce a una interferencia en la función cardiaca.
Taqui- Aumento en frecuencia, veloz.
Taquipnea Frecuencia anormalmente elevada en la respiración.
Tegumento Región llena de proteínas que llena el espacio entre la cápside y la envoltura.
Tenesmo Pujo inefectivo y doloroso durante la defecación o micción.
Tenosinovitis Inflamación de una vaina tendinosa.
Teratogénico Que causa anormalidades en el desarrollo del feto.
Terminador Uno de los componentes de la estructura de un operón típico.
Termo- Relativo al calor.
Termófila Bacteria con una temperatura óptima de crecimiento por encima de los 50 °C.
Tetanoespasmina Exotoxina neurotóxica, producto de *Clostridium tetani*. También denominada toxina tetánica.
Timo Órgano linfoide localizado en el mediastino superior anterior que se requiere para el desarrollo temprano de las funciones inmunitarias y para la maduración de células T.
Tinción de Giemsa Combinación de tintes ácidos y bases que se utilizan en la coloración de muestras sanguíneas y para la demostración de algunos protozoarios.
Tinción de Wright Tinción para células sanguíneas con propiedades similares a las de la tinción de Giemsa.
Tinción hematoxilina-eosina Coloración histológica de uso común. La hematoxilina tiñe los núcleos de azul. La eosina es una contratinción roja.
Tiña del pie Infección que implica descamación y agrietamiento de la piel entre los ortejos. También llamada pie de atleta.
Tiña negra Infección de la piel caracterizada por lesiones maculares de color café o negro, normalmente en las palmas o plantas y que se presenta en climas tropicales.
Título Dilución más alta de una sustancia activa (p. ej., anticuerpos en el suero) que aún causa una reacción discernible (p. ej., reacción de aglutinación).
Tormenta de citocinas Ocasionada por la secreción de citocinas a partir de una infección viral, lo que produce daño celular en lugar de una replicación viral directa.
Toxina A-B Toxina bacteriana con enlace independiente y unidades activas.
Toxina diftérica Toxina A-B que actúa en el citoplasma a fin de inhibir la síntesis de proteínas de manera irreversible en una amplia variedad de células eucariotas.
Toxina estable (ST) Péptido pequeño que se enlaza con un receptor glucoproteico.
Toxina termolábil (LT) Una toxina AB que tiene la propiedad física de labilidad al calor.
Trans- A través.
Transcripción Proceso mediante el cual se sintetiza el RNA de hebra simple con una secuencia de bases complementaria a la hebra de DNA o RNA que sirvió de plantilla.
Transcripción inversa Uso de un genoma de RNA viral para sintetizar una copia en DNA.
Transcriptasa inversa DNA polimerasa RNA-dependiente que utiliza un genoma de RNA viral como plantilla para sintetizar una copia en DNA.
Transcriptasa RNA polimerasa dirigida por DNA.
Transducción La transferencia de genes a las bacterias por parte de los bacteriófagos.
Transferrina Proteína sérica que fija y transporta hierro.
Transformación Proceso mediante el cual las bacterias pueden adquirir genes mediante la captación directa de DNA libre.
Translocación de grupo Proceso que involucra la conversión química del soluto en otra molécula a medida que se le transporta.
Transmisión fecal-oral Transmisión directa o dedos a boca de una infección, el uso de heces humanas como fertilizante o la contaminación fecal de alimentos o agua.
Transmisión horizontal Propagación de una infección a través de un insecto vector animado.
Transmisión vertical Propagación de una infección de la madre al feto.
Transovárico Paso de agentes infecciosos a la progenie a través del óvulo. Por lo general, ocurre en garrapatas y ácaros.
Transposición Movimiento de los genes por los transposones.
Transposición directa Escisión del transposón de su localización original e inserción del mismo en una manera sencilla de cortar y pegar en su nuevo sitio sin replicación.
Transposición replicativa Traslado de un transposón a un nuevo sitio al tiempo que deja una copia tras de sí.
Transposón Segmento de DNA que contiene las secuencias de inserción capaces de mediar el movimiento entre plásmidos y cromosoma; también puede contener uno o más genes reconocibles.
Traqueo- Relativo a la tráquea.
Traqueotomía Paso aéreo artificial a la tráquea que se lleva a cabo por medios quirúrgicos.
Traslación Proceso mediante el cual el mensaje genético comunicado por el mRNA dirige la síntesis de proteínas.
Trematodo Duela.
Trimestre Periodo de tres meses dentro del embarazo humano.
Trismo Espasmo del músculo masetero; mandíbula cerrada.
Trofozoíto Etapa móvil de alimentación de un parásito protozoario.
Trombo Coágulo sanguíneo que se desarrolla *in vivo*.
Trombo- Relacionado con la trombosis.
Trombocito *Vea* **Plaqueta**
Trombocitopenia Conteo anormalmente bajo de plaquetas.
Tromboflebitis Inflamación de una vena con trombosis; puede liberar émbolos infectados.
Trompa de Eustaquio Conducto que conecta el oído medio y la nasofaringe.
Trompas de Falopio Conductos que se extienden de los ovarios al útero.

Tropismo Que tiene afinidad por un órgano en particular o que se acerca o aleja de un estímulo en particular.
Tubulina Subunidad proteica de los microtúbulos.
Tumefacción de Calabar Área localizada de inflamación alérgica.
Tumorigénesis La propiedad de producir tumores.

Ultrasonido Imagen de los órganos profundos del cuerpo que se genera a partir de la reflexión de ondas ultrasónicas.
Unión vesicoureteral Unión del uréter con la vejiga urinaria.
Uremia Acumulación tóxica de metabolitos de nitrógeno a causa de una insuficiencia renal.
Uréter Conducto que transporta la orina desde el riñón a la vejiga.
Uretra Conducto que transporta la orina desde la vejiga al exterior.
-uria Relativo a la orina.
Uropático Que ocasiona enfermedades del tracto urinario.
Urticaria Edema y prurito cutáneos locales.
Úvea Capa vascular interna del globo ocular que incluye al iris.
Úvula
Pequeña extensión que cuelga de la parte posterior del paladar blando.

Vacuola Agujero o cavidad microscópica.
Vacuolado Que contiene pequeños agujeros o vacuolas.
Vagotomía Escisión quirúrgica del nervio vago.
Válvula mitral Válvula entre la aurícula y el ventrículo izquierdos del corazón.
Varicela Viruela loca.
Vasa vasorum Pequeños vasos sanguíneos en las paredes de las venas y arterias.
Vasculitis Inflamación de los vasos sanguíneos.
Vaso- Referente a los vasos sanguíneos.
Vector Transmisor animado de una enfermedad (p. ej., un insecto). En biología molecular, una molécula genéticamente diseñada capaz de transportar DNA extraño.
Venopunción Inserción de una aguja hipodérmica en una vena; por lo general, para extraer sangre.
Ventrículo Cavidad que contiene líquidos (p. ej., las cámaras del corazón).
Vesícula Pequeña cavidad llena de líquido (p. ej., lesión tipo ampolla en la piel).
Vesículas seminales Sacos en los que se almacena el semen antes de su eyaculación.
Vía alternativa Mecanismo de activación del complemento que es independiente de anticuerpos.
Vía secretora general (GSP) Mecanismo más sencillo y común de secreción de proteínas utilizado por bacterias tanto grampositivas como gramnegativas.
Vinculina Una de las proteínas que conecta las integrinas con el citoesqueleto de actina de las células eucariotas.
Viremia Presencia de virus en la corriente sanguínea.
Virión Partícula viral completa.
Viroide Molécula infecciosa circular de RNA que carece de una cubierta proteica.
Viropexia Entrada viral a la célula por endocitosis.
Virucina Proteína secretada por células infectadas que actúa como una citocina, ayudando a las células a proliferar y a aumentar la producción viral.
Virulencia Término que expresa el grado de patogenicidad.
Viruria Virus en la orina.
Vísceras Órganos internos del cuerpo (p. ej., el tracto intestinal).
Vitronectina Componente proteico de la matriz extracelular.
Vivíparo Que desarrolla a su progenie dentro del cuerpo a diferencia de fuera del mismo (ovíparo).
VPg Proteína del genoma viral.

Western blot Prueba para detectar anticuerpos contra proteínas específicas separadas por electroforesis en gel.

Xenodiagnóstico Recuperación de un parásito permitiendo que un artrópodo se alimente del paciente para después buscar al parásito dentro del artrópodo.
Xerostomía Sequedad de la boca por disfunción de las glándulas salivales.

Yeyuno Porción del intestino delgado entre el duodeno y el íleon.
Yodo Desinfectante efectivo que actúa mediante la yodación u oxidación de los componentes esenciales de la célula microbiana.
Yodóforos Agentes que se combinan con transportadores (povidona) o detergentes no iónicos que gradualmente liberan pequeñas cantidades de yodo.

Zimodema Patrón isoenzimático de tipificación.

ÍNDICE ALFABÉTICO

Los números de página en **negritas** indican cuadro, los números de página en *cursivas* indican figura.

A
Abertura en forma de párpado, 580
Absceso
  pulmonar, 698
  tuboovárico, *417*
Absidia, 559
Acanthamoeba
  encefalitis granulomatosa por, *613*
  infección por, 612, 613
Ácaros, 520
N-acetilglucosamina, 471, 560
Aciclоguanosina, 100
Aciclovir, 127
  farmacología y toxicidad, 127
  para enfermedad por herpes simple, 197
  para enfermedad por varicela zóster, 200
  tratamiento y profilaxis, 127
  trifosfato de, 127
Ácido
  clavulánico, 315
  fólico, 587
  gamma aminobutírico, 401-402
  hialurónico, 345
  legioamínico, 465
  lipoteicoico, 271, 344, 345
  micólico, 374
  nalidíxico, 323
    para *Shigellosis*, 456
  nucleico, 40-41
    amplificación del, 67, 321
    análisis de, 66
    antimicrobianos que actúan sobre, *318*
    aplicación de los métodos a las enfermedades infecciosas, 67
    inhibidores de la síntesis de, 126, 318
    métodos de análisis de, 66
    síntesis de, 541
  para-aminobenzoico (PABA), 319
  peryódico de Schiff, 604
  siálico, 471
  sulfhídrico, 73
  teicoico, 270, 271
Acidorresistencia, 52
Acidosis metabólica, 434
Acinetobacter, 45, 475
  tinción de Gram para, 475
Acné vulgar, 675
Actina
  cola de, 455
  fibrillas de, 454
  filamentosa, 458
Actinomicetos, 550
  características de los, **388**
Actinomicosis, 387, *389*
  aspectos clínicos, 387
  cervicofacial, *389*
  diagnóstico, 388
  manifestaciones, 387
  tratamiento, 389
Actinomyces, 387, *388*
  bacteriología, 387
  israelli, 387
Activador, 286
Actividad
  antifagocítica, 303
  enzimática, control de la, 285
  superficial, compuestos con, 42
Adenilato ciclasa (AC), 426
Adenosina, monofosfato cíclico de (cAMP), 431
Adenovirus, 144, 214
  aspectos clínicos, 145
  diagnóstico, 146
  epidemiología, 144
  inmunidad, 145
  manifestaciones, 145
  patogénesis, 145
  prevención, 146
  síndromes clínicos asociados con infección por, **146**
  tipo 7, *145*
  tratamiento, 146
  virología, 144
Adherencia, la búsqueda de un nicho único, 301
Adhesina, 301
  glucoproteína, 569
Adhesión
  a una célula epitelial, *345*
  bacteriana, *301*
Adolescente con síntomas respiratorios, 508
ADP-ribosilación, 305
Adsorción o unión, 93
Aedes
  aegypti, 223
  triseriatus, 223
Aerobios, 278
Aeromonas, 476
Aerotolerantes, 393
Agar
  -agar, 54
  altamente purificado, 66
  chocolate, 72, 420
  de MacConkey, 453
  de Sabouraud, 533, 544, 552
  entérico de Hektoen, 72, 456
  MacConkey, 72
  sangre, 72, 49, 552
  Tinsdale, 366
Agarosa, 66
Agente(s)
  de amplio espectro, 311
  del Condado de Montgomery, 213
  Dichling, 213
  Hawai, 213
  infecciosos, 3-4, *4*
    características de los, **5**
  Norwalk, 213
  reductores, 57
Aglutinación, *61*
  de látex, 61

Aglutinación (*cont*.)
en portaobjetos, 61
prueba de, 332
factor de, 331
microscópica, 497
Aislado viral, identificación de un, *62*
Aislamiento, procedimientos para, 46-47
Alastrim, 162
Albendazol, 589
Albúmina-ácido oleico, 377
Álcalis, 532
Alcohol, 41-42
isopropílico, 42
Alelo
de tipo silvestre, 289
mutante, 289
Alergias, 558
Alfahemólisis, 342
Alfavirus, estructura del virión de los, *216*
Alginato, 471
Algodoncillo, 317, *536*, 555, *555*
oral, 553
Alilaminas, 541
para dermatofitosis, 547
Alimentos sanos, 480
Alphavirus, 215
Alta virulencia, definición de, 298
Amantadina, 125
Amblyomma americanum, 517
Amibas, 579
de vida libre, 612
Amibiasis, 577, *609*, 610, 611
aspectos clínicos, 611
diagnóstico, 612
manifestaciones, 611
prevención, 612
sintomática, 610
tratamiento, 612
Amiboma, 611
Amigdalitis, 694
Amikacina, 316
Aminoglucósidos, 315
para brucelosis, 481
resistentes a enterococos, 360
Amonio cuaternario, compuestos de, 42
Amoxicilina para enfermedad de Lyme, 503
Ampicilina
para infección de vías urinarias, 360
para shigelosis, 456
Amplificación de ácidos nucleicos, 382, 513
Ampollas febriles, 195
Anaerobios, 278, 393
bacteriología, 393
características grupales, 393
clasificación, 393
oportunistas, ubicaciones comunes de, **394**
patógenos, características de, **395**
Anaerobiosis, naturaleza de la, 393
Análisis
directo, 50-51
inmunológico, 105
molecular, 105
Análogos nucleótidos, 129
Anaplasma phagocytophilum, 521
Anaplasmosis drepanocítica humana (HGA), 521
Ancylostoma, 637
duodenale, 631
Anemia
hipoalbuminemia, 638
relacionada con paludismo, 596
Aneurisma micótico, 724
Anfotericina B, 539, 542, **540**
aspergilosis, 559
blastomicosis, 570
candidiasis, 556
coccidioidomicosis, 574
criptococosis, 565
histoplasmosis, 568
Angina de Vincent, 694
Angiomatosis bacilar, 522
Anidulafungina, **540**
Animales "estériles" o gnotobióticos, 10
Anión superóxido, 278
Anopheles, mosquito, 581, 592, 595
Antagonistas del folato, 587
Antibiótico(s)
betalactámicos, estructura de los, *314*
definición de, 310
Antibioticoterapia para fiebre manchada de las Montañas Rocosas, 519
Anticuerpo(s), 121
anticapsulares, 423
células B y respuesta de los, 30
contra toxina A, 404
detección de, 63-64, 534, 707
específicos contra el virus de Epstein-Barr, **206**
estructura de los, 31-32
fluorescentes directos (DFA), 429, 468, 513
fluorescentes indirectos (IFA), 517
heterófilos, 204
monoclonales, 61
producción de, 33
producción y cinética de, *34*
protector, 410
carencia del, 409
título de, 64
Antifolatos-sulfonamidas para paludismo, 599
Antígeno(s), 16, 24
de la cápside viral (VCA), 203
del grupo sanguíneo P, 158
delta, 184
detección de, 65, 534, 707
H, 441
K, 441
micóticos, 534
nucleares del EBV (EBNA), 203
O, 441
cadenas laterales de polisacárido del, 272
específicos, 456
plásmidos de invasión, 454
procesamiento y presentación de, *24*
solubles, 58-59
tempranos (AT), 203
Antimanano IgG, 555
Antimicóticos
azólicos, 539
elección de, 542
Antimicrobianos, 125, 539
acción de los, sobre la síntesis de proteínas, *316*
betalactámicos, 311
de primera línea, 382
de segunda línea, 382
de uso común en el tratamiento de la tuberculosis, **382**
definición de, 310
fuentes de fármacos, 311
glucopéptidos, 315
mecanismos de resistencia a, *324*
para carbunco, 372
para enterobacterias, 444
para fiebre tifoidea, 461
para legionelosis, 468
para shigelosis, 456
profilaxis, 329
que actúan sobre la síntesis de la pared celular, 311
que actúan sobre los ácidos nucleicos, *318*
que actúan sobre membrana externa y citoplásmica, 319
resistencia bacteriana a los, 322
susceptibilidad y resistencia a, 320
tratamiento empírico, 328
tratamiento específico, 328
Antimoniato de meglumina, 586
Antimonio, compuestos de, 586
Antiparasitarios
diversos fármacos, **589**
estructura y mecanismo de acción, 586
fármacos para, 586
objetivos terapéuticos, 585
resistencia a, 590
y resistencia, 585
Antisepsia, 46
Antisépticos, definición de, 37
Antisuero, 35
Antivirales
farmacología y toxicidad, 125
seleccionados, 125
y resistencia, 125
Ántrax, 334, 336, 675
estafilocócico, *337*
Aparato flagelar, 274
Apariencia
de cuello de toro, 364
de granos de café, 407

de granos de sal, 153
de mejilla abofeteada, 158
Apéndices, 267
Apoptosis, 23, 103, 138, 303, 427
inducción de, 305
Arbovirus, 215
características generales de ciclos de transmisión de, *219*
ciclo selvático, 220
ciclo urbano, 219
enfermedades por, 218
aspectos clínicos, 224
diagnóstico, 224
epidemiología, 218
inmunidad, 221
patogénesis, 220
prevención, 224
tratamiento, 224
específicos, 222
patrones típicos de respuesta de anticuerpos después de la infección por, *221*
seleccionados de gran importancia para los humanos, **216**
sostenido por artrópodos, 220
Arenavirus, 217, 224
asociados con fiebres hemorrágicas, 224
estructura del virión de los, *218*
Arginina-glicina-arginina (RGD), 20
Arqueobacterias, 5
Arrosariamiento, 390
Arsénico, compuestos de, 586
Artemisinina, 588
paludismo, 599
Arthroderma benhamiae, 530
Artritis, 424
líquido sinovial en varias formas de, **682**
séptica, 681
agentes causales comunes, 681
causas comunes de, **681**
Artrocentesis, 682
Artroconidias, 529, 546, 570, 572
Artrópodos
arbovirus sostenido por, 220
virus transmitidos por, 215
Asca, 560
Ascariasis, 635, 636
Ascaris, 635
ciclo vital, 635
lumbricoides, 581, 631, 635, *636*
obstrucción intestinal por, *637*
parasitología, 635
Ascomiceto, 530
Ascomycota, 530
Ascosporas, 528, 529
Asepsia, 46
definición de, 37
Aspecto de un "huevo frito invertido", 505
Aspergiloma, 558
Aspergilosis, 558
alérgicas, 558
aspectos clínicos, 558
conidias de, 558
diagnóstico, 559
epidemiología, 558
inmunidad, 558
invasoras, 558
manifestaciones, 558
patogénesis, 558
prevención, 559
tratamiento, 559
Aspergillus, 536, 552, **552,** 557, *557*, 558
micología, 557
Astrovirus, 214
Ataxia cerebelosa, 263
Atovacuona, 587
Aullido inspiratorio, 429
Autoclave, 39, **39**
de desplazamiento por gravedad, 39
forma simple de, *40*
instantáneo, 40
Autolisinas, 356
Avermectinas, 589
Ayuste (empalme) (*splicing*), 98
Azidotimidina (AZT), 128
Azitromicina, 317
Chlamydia trachomatis, 513
neumonía por *Mycoplasma*, 508
shigelosis, 456
Aztreonam, 315
Azul de lactofenol, 533

B

Bacilos, 267
acidorresistentes, 381
aerobios grampositivos, características de los, **362**
aerobios y facultativos grampositivos, **363**
gramnegativos, 394, 476
grampositivos, 366
no esporógenos, 394
Shiga, 454
tuberculosos de Koch, 299
Bacillus, 369, 394
anthracis, 329, 362, 370
aislamiento de, 371
bacteriología, 370
esporas de, 373
otras especies de, 373
Bacterias, 4, 5
aerobias, 279
aislamiento e identificación de, 53
anaerobias, 279
cápsula, 267
características bioquímicas, 58
características culturales, 58
características que se utilizan para la clasificación de, 58
cinética de la destrucción de, *38*
citrato-positivas, 73
clasificación de las, 297
clasificación de, según su respuesta al oxígeno, 279
come carne, 342, 351
conjunción de la transcripción y traducción en las, *282*
crecimiento de las, 275
envolturas y apéndices, 267
esféricas u ovaladas, 267
especie, 297
estructura antigénica, 58-59
estructura de las, 267
estructura genómica, 58-59
facultativas, 279
familias, 297
fase de desaceleración, 285
fase de latencia, 284
fase estacionaria, 285
fase exponencial o logarítmica, 284
formas de las, *268*
género, 297
gramnegativas, 270, 303
sistemas de secreción de, *284*
grampositivas, 270
humanos y, 298
mesófilas, 284
metabolismo de las, 275, 276
microaerófilas, 279
naturaleza de las, 267
no fermentadoras, 476
persistencia en un ambiente nuevo, 303
producción de toxinas y patogenicidad, 58-59
psicrófilas, 284
regulación y adaptación, 285
replicación del DNA en las, *281*
resistentes a la eritromicina, 317
termófilas, 284
Bactericida, definición de, 310
Bacteriemia, 337, 721
e infección metastásica, 460
patrones de, *726*
por catéteres intravenosos, 725
por infección extravascular, 725
Bacteriófagos, 4, 83, **91**, 293
ensamblaje de, *102*
entrada de, *95*
estrategia de los, 94-95
Bacteriostático, definición de, 310
Bacteriuria, 708
Bacteroides, 393, 394
fragilis, 314, 394, 405
aspectos clínicos, 406
bacteriología, 405
enfermedad por, 405
epidemiología, 405
inmunidad, 405
manifestaciones, 406
patogénesis, 405
tratamiento, 406
Baja virulencia, definición de, 298
Barreras moleculares humanas, 135

Barrido, micrografía electrónica de, *432*
Bartonella, 521
  bacilliformis, 522
  henselae, 522
  quintana, 521
Basidiomycota, 530
Basidiosporas, 528
Basidomiceto, 562
Basófilos, 19
Bastones, 267
Baylisascaris, 644
Bencilpenicilina, 311
Benzimidazoles, 588
Betahemólisis, 342, *343*
Betalactamasa(s), 324, 425
  de espectro extendido (ESBL), 326
  grampositivas, 326
  inhibidores de, 315
  uso clínico, 315
Betalactámicos, 311
Bicarbonato, pérdida de, 434
Biopelícula, 340, 472
  de alginato, *474*
Biosíntesis, 279
Bioterrorismo, 41, 362
  infeccioso, 11
Blanco alterado como mecanismo de resistencia, 322
Blastoconidias, 529, 566, 570
Blastomicosis, 569
  aspectos clínicos, 569
  diagnóstico, 570
  epidemiología, 569
  inmunidad, 569
  manifestaciones clínicas, 569
  patogénesis, 569
  tratamiento, 570
Blastomyces, 568
  dermatitidis, 568, *569*
Blastosporas, 569
Blefaritis, 683
Bloqueo auriculoventricular, 502
Boca
  de las trincheras, 489, 693
  flora microbiana en, 8
Bocavirus, 148
Bordetella, 426, 479
  características de, **421**
Bordetella pertussis, 286, 298, 426
  bacteriología, 426
  causante de tos ferina, 420
  crecimiento y estructura, 426
  pared celular, 426
  pilosidades en, 426
  productos extracelulares, 426
  regulación de los factores de virulencia de, *308*
Borrelia, 489, 497
  bacteriología, 498
  burgdorferi, 497, 499
    bacteriología, 499
  hermsii, 498
  recurrentis, 498
Borreliosis de Lyme, 500
Botox, 401
Botulismo, 39, 399
  aspectos clínicos, 401
  diagnóstico, 401
  en heridas, 401
  epidemiología, 400
  infantil, 401
  manifestaciones, 401
  patogénesis, 400
  por alimentos, 400
  tratamiento y prevención, 401
Bradicinina, 22
Branhamella catarrhalis, 476
Bronconeumonía, 391
Bronquiolitis por *Mycoplasma pneumoniae*, *507*
Bronquitis, 696
  aguda, 697
  crónica, 696
Brucelosis, 479, *481*
  aspectos clínicos, 481
  diagnóstico, 481
  epidemiología, 479
  inmunidad, 481
  manifestaciones clínicas, 481
  patogénesis, 480
  prevención, 481
  tratamiento, 481
Brucella, 479
  abortus, 479
  bacteriología, 479
Brugia, 647
Brugia malayi, 578
Bubones, 484, 513
"Buena flora", promoción de la, 10
Bunyaviridae, 216
Bunyavirus, 216
  estructura del virión de los, *217*
Burkholderia, 475
  pseudomallei, 475

C

c-myc, 119
Cabello
  infección del, 546
  tallo del, 545
Caja de Petri, 91
Calcio, dipicolinato de, 275
Caldos nutritivos, 72
Calicivirus, 213
  infecciones por, 213
    aspectos clínicos, 214
    epidemiología, 213
    inmunidad, 213
    patogénesis, 213
    virología, 213
Calicreína, 22
Calor, 38
Cambios antigénicos, 107, *108*, 135
Cambios espongiformes, *261*
Caminata aleatoria sesgada, 288
Campilobacteriosis, 436
  aspectos clínicos, 436
  diagnóstico, 436
  manifestaciones, 436
  tratamiento, 436
Campylobacter
  bacteriología, 435
  características de, **432**
  características de especies menos comunes de, **1108**
  enteritis por, 435
  epidemiología, 436
  inmunidad, 436
  jejuni, 431, 435
  patogénesis, 436
Cáncer cervical, 253
Candida, 552, **552**
  albicans, 246, 536, 552, *553*
    epidemiología, 553
    infección cutánea por, *556*
  invasión por, *554*
    micología, 552
    pared celular de, 553
    patogenia de infecciones por, *554*
  características generales, 552
  glabrata, 557
  hongos del género, 557
  tropicalis, 557
Candidiasis, 553
  aspectos clínicos, 555
  diagnóstico, 556
  diseminada, *533*
  inmunidad, 555
  manifestaciones clínicas, 555
  mucocutánea crónica, 555, 556
  oral, 246
  patogénesis, 553
  preparaciones de KOH para, 556
  tinción de Gram para, 556
  tratamiento, 556
  vaginal, 555
Capa
  celular, 59
  cortical, 275
  cutánea, infecciones de otra, 676
  de leucocitos cuantificados (QBC), 598
  mucilaginosa, 267
  queratinizada, infección de, 676
Capacidad, pruebas de
  antimicrobiana, 322
  bactericida, 322
Cápside(s)
  desnuda, 175
  estructura de la, 86

estructura de la subunidad de las, 86
icosaédricas, *89*
viral, 83-85
Capsómeros, 87-88, 102
Cápsula
bacteriana, 268, *270*
neumocócica, *356*
Carbapenémicos, 311, 313, 315
Carbenicilina para *Pseudomonas aeruginosa*, 474
Carbohidratos, descomposición de, 73
Carbón vegetal, 426
Carbunco, 10-11, 41, 329, 362, *370*, 371
aspectos clínicos, 372
diagnóstico, 372
epidemiología, 371
generalidades, *371*
inmunidad contra, 372
manifestaciones, 372
patogénesis, 372
prevención, 372
pulmonar, 372
tratamiento, 372
Carcinoma
hepatocelular (CHC), 181, 188
nasofaríngeo (CNF), 205
Cardiopatía reumática, 348
Carga viral, cambios temporales en, *244*
Caries dental, 690
Cariogénesis, *691*
Cariosoma, 579
Caspofungina, 542, **540**
aspergilosis, 559
candidiasis, 556
Catalasa, 393
producción de, 73
Catelicidinas, 22
Catéteres
urinarios, 45, 448
vasculares, 45-46
Cefaclor, 314
Cefalea, 467
Cefalexina, 314
Cefalosporinas, 311, 313, 314
de cuarta generación, 315
de primera generación, 314
de segunda generación, 314
de tercera generación, 314
para *Pseudomonas aeruginosa*, 474
Cefazolima, 314
Cefepima, 315
Cefotaxima, 314
Cefoxitina, 314
Ceftazidima, 314
Ceftriaxona, 314
para fiebre recurrente, 499
para leptospirosis, 497
para shigelosis, 456
Ceguera de río, 579, 649
Célula(s)
anormales en frotis de Papanicolaou, *256*
asesinas naturales (NK), 19, **26**, 121
B, 19, 24, **26**
y respuesta de anticuerpos, 30
bacteriana,
componentes de, **269**
lisógena, 294
procariota, *269*
de Downey, 205, *205*
de ganglios sensoriales, 194
de Langerhans, 241
de levadura, *527*
de memoria, 26-28, 30
de Warthin-Finkeldey, 153
del hígado, 178
dendríticas, 19
dimórficas, 537
división y desarrollo de las, 284
donadora, 292
en fase estacionaria, 288
en ojo de búho, 201
epiteliales de transición o columnares, 509
eucariotas, 290
características distintivas de, **7**
extraña, destrucción directa de, 25-26
gigantes,
multinucleadas de una lesión por VHS, *194*
multinucleares, 59
infectadas por citomegalovirus, *201*
inmunidad mediada por, 24, 30
lofotrica, 273
M, *17*
micóticas eucariotas, 527
no permisivas, 89, 115
peritrica, 273
permisivas, 89, 115
plasmáticas, 30
polar o monotrica, 273
procariotas, características distintivas de, **7**
que participan en el sistema inmunitario adaptativo, **26**
que responden a la infección, 18-19
receptora, 292
sanguíneas humanas, *17*
T, 19, 24
CD4, 378
NK, **26**
receptor de, *29*
respuestas de, 25, *29*
T citotóxica, **26**
CD8+, 28
destrucción de (CTL), de una célula infectada por virus, *31*
T colaboradoras (TH), 26-28, **26**
activación de, *29*
TH, 26-28
Vero, 257
Celulitis, 424, 676
anaerobia, 398
Cepas
avirulentas o atenuadas, 113-115
limítrofes,
intermedias, 320
moderadamente resistentes, 320
sensibles, 320
nefritogénicas, 348
Philadelphia, 466
Cerebro, 151
Cervicitis, 713
Cestodos, 580, 652
Cetoconazol, **540**, 541
para dermatofitosis, 547
Chalazión, 683
Chancro, 493, 712
suave, 425
Chancroide, 425, *426*
Chlamydia, 509
asociaciones epidemiológicas entre serovariedades de, **510**
pneumoniae, 509, 514
principales características diferenciales de, **509**
psittaci, 509, 514
enfermedad clínica, 514
epidemiología, 514
tratamiento, 514
trachomatis, 509
aspectos clínicos, 511
bacteriología, 509
ciclo de replicación, 509
diagnóstico, 513
enfermedad por, 510
epidemiología, 511
infecciones genitales por, 511, 512
infecciones oculares por, 511
inmunidad, 511
manifestaciones, 511
morfología, 509
patogénesis, 511
prevención, 514
tratamiento, 513
Chlytridiomycota, 530
Choque
endotóxico, 272, 441
gramnegativo, 272
séptico, 726
resistente al tratamiento, 726
septicemia y, 725
térmico, respuesta al, 287
tóxico estreptocócico, 345
Ciclo(s)
de crecimiento de cultivo, 284
de replicación viral, *92*
epidemiológicos selvático y urbano, 482
Cidofovir, 129
Cilastatina, 315
Ciprofloxacina, 318
para brucelosis, 481
para tularemia, 487

Cirrosis hepática en infección crónica por hepatitis B, *182*
Cirugía de reemplazo de válvulas cardiacas, 678
L-Cisteína, 465
Cisticercosis
del cerebro, *656*
muscular, *656*
Cistitis, 445, 708, 709
Cistrón, 286
Citocinas, 22, 23, 596
producción de, 25-26
proinflamatorias, 122
que actúan en infecciones, **25**
tormenta de, 122, *123*, 187
Citocromo, oxidasa de, 470
Citoesqueleto, 450
Citología e histología, 60
Citomegalovirus (CMV), 127, 200
células infectadas por, *201*
enfermedad por, 201
aspectos clínicos, 202
diagnóstico, 202
epidemiología, 201
infección congénita, 203
infección perinatal, 203
inmunidad, 202
manifestaciones, 202
patogénesis, 201
prevención, 203
tratamiento, 203
mononucleosis por, en pacientes no inmunocomprometidos, 203
pacientes inmunocomprometidos, 203
virología, 200
Citosol, 267, 274
Citotoxicidad
celular dependiente de anticuerpos (ADCC), 115, 195
dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC), 244
Citotoxina, 442
traqueal TCT, 427
vacuolante, 437
Citratos, uso de, 73
Clades, 242
Cladophialophora, 550
Cladosporium, 550
Clamidia, 509
ciclo de replicación de, 509
ciclo vital de la, *510*
Clamidoconidia, 529, 553
Claritromicina, 317
para neumonía por *Mycoplasma*, 507
Clindamicina, 318
resistencia a la, 324
Clonalidad, 309
Clonorchis, 664
sinensis, 664
Clonorquiasis, 666
Cloranfenicol, 311, 317
fiebre tifoidea, 461
tularemia, 487
Clorhexidina, 43
Cloro, 42
Cloroquina
fosfato de, 587
para paludismo, 599
Clostridios, 394
grupo histotóxico, 394
grupo neurotóxico, 394
intoxicación alimentaria por, 397, 398
miositis por, 679
neurotoxinas tetánica y botulínica de, *400*
Clostridium, 393
Clostridium botulinum, 394, 399
bacteriología, 399
Clostridium difficile, 394, 403
bacteriología, 403
colitis seudomembranosa por, *404*
diarrea por, 403
aspectos clínicos, 404
diagnóstico, 404
epidemiología, 403
inmunidad, 404
manifestaciones, 404
patogénesis, 404
tratamiento, 405
Clostridium perfringens, 394, 397, 398
aspectos clínicos, 398
bacteriología, 397
diagnóstico, 399
enfermedad por, 397
epidemiología, 397
patogénesis, 398
manifestaciones, 398
tratamiento y prevención, 399
Clostridium tetani, 394, 401
bacteriología, 401
Clotrimazol, **540**, 541
para dermatofitosis, 547
Coagulación intravascular diseminada (CID), 411
Coagulasa, 73, 332
Coccidioides, 570
esférula de, 570
immitis, 534, 570, *570*
ciclo vital de, *571*
infección primaria aguda por, 571
Coccidioidomicosis, 569, 571
aspectos clínicos, 573
diagnóstico, 573
epidemiología, 571
inmunidad, 572
manifestaciones clínicas, 573
patogénesis, 572
pruebas cutáneas positivas, 571
pruebas serológicas para, 573, *573*
tratamiento, 574
Cocobacilos, 267
Cocos, 267
anaerobios, 394
grampositivos, 331, 342
Colágena, 549
Cólera, 431, 432
aspectos clínicos, 434
diagnóstico, 434
epidémico, 435
epidemiología, 432
inmunidad, 434
manifestaciones, 434
patogénesis, 433
pérdida de líquidos, 434
prevención, 435
regulación genética de la virulencia, 434
toxina del, 431
tratamiento, 435
Colina, proteínas fijadoras de, 355
Colistina, 319
Colitis
hemorrágica, 452
inflamatoria aguda con diarrea sanguinolenta, 456
seudomembranosa, 403
por *Clostridium difficile*, *404*
Coloración bipolar, 461
Comensales, 298
Competencia, 292
Complejo
de ataque a la membrana, 22
de Ghon, 380
de *Mycobacterium fortuitum*, 385
Mycobacterium avium-intracellulare (MAC), 245, 385
principal de histocompatibilidad (MHC), 25, 121, 333
clase I, 25
clase II, 25
del tipo II, 306
Complemento
complejo de ataque de la membrana del, *23*
componentes y acción del, *23*
fijación del, 62
sistema del, 22
vía alternativa, 22
vía clásica del, 22
Componente(s)
secretor, 32
sintéticos o virales, producción de, 96
Compuestos azólicos, 539, **540**
para aspergilosis, 559
para candidiasis, 556
para coccidioidomicosis, 574
resistencia a los, 542
tópicos para dermatofitosis, 547
Comunicabilidad, 111
fuentes y, 74
periodo de incubación y, 76
Concatémeros, 102-103

Concentración
bactericida mínima (CBM), 322
inhibidora mínima (CIM), 310, 542
inhibitoria (CI_{50}), 130
Condiciones atmosféricas
aeróbicas, 57
anaeróbicas, 57
Condiloma
acuminado, 255
generalizado de la vulva causado por HPV-6, *255*
plano, 494
Condones para prevención de gonorrea, 418
Conidias, 528, 558
de aspergilosis, 558
reproductivas, 529
Conidióforo, 529, 558
Conjugación, 292, 294, *296*
bacteriana con pelo sexual, *295*
en especies gramnegativas, 295
en especies grampositivas, 296
Conjuntivitis, 509, 683
de inclusión, 511, 512
folicular crónica, 511
neonatal, 511
Consunción, 374
Contagio
fecal-oral, 77-78
por saliva, 77-78
por vías respiratorias, 77
Contrainmunoelectroforesis (CIE), 61
Conversión lisogénica, 38
Cor pulmonale, 143
Corinebacterias, 8, 362
Coriomeningitis linfocítica, virus de la, 225
Coriorretinitis, 603, 683
por citomegalovirus (CMV), 246
Coronavirus, 95, 147
estructura del virión del, *147*
Corpúsculo de Negri en el citoplasma de la neurona, *232*
Correceptores, 93
Correpresores, 286
Corteza, 275
Corynebacterium diphtheriae, 362-363
bacteriología, 363
epidemiología, 363
inmunidad contra, 364
patogénesis, 364
Costa, estructura estriada, 616
Coxiella, 521
bacteriología, 521
burnetii, 521
infección por, 521
Coxsackievirus, 172
epidemiología, 172
manifestaciones, 173
Crecimiento bacteriano, 275
Cresoles, 43
Criptococo, cápsulas de, 565
Criptococosis, 563
aspectos clínicos, 565
barrera hematoencefálica, 564
diagnóstico, 565
epidemiología, 563
inmunidad, 565
manifestaciones clínicas, 565
patogénesis, 564
sistema nervioso central, 564
tratamiento, 566
Criptosporidios, 605
Criptosporidiosis, 591
aspectos clínicos, 606
diagnóstico, 606
inmunidad, 606
manifestaciones, 606
patogénesis, 606
prevención, 606
tratamiento, 606
Crisis aplásica, 158
Criterios de Jones, 352
Cromatina periférica, 608
Cromoblastomicosis, 548, 550
Cromosoma bacteriano, 273
Crup, 696
agudo, 141
espasmódico, 141
Cryptococcus, 562
neoformans, 534, 536, 537, 542, 562, *564*
líquido cefalorraquídeo, 565
reacción hística a, 564
Cryptosporidium, 605
ciclo vital, 605
epidemiología, 605
morfología, 605
parasitología, 605
parvum, 605, *607*
CTL (linfocitos T citotóxicos), 26-28
Cuero cabelludo, 546
Cuerpo(s)
cromatoides, 608
de Aschoff, 350
de Councilman, 221
de Cowdry tipo A, 60-61
de Guarnieri, 163
de inclusión, 510
citoplásmica, *512*
de Negri, 60-61
elemental (EB), 509
muriformes, 550
reticulado (RB), 509, 510
Culex tarsalis, 222
Cultivo(s), 53
celular primario, 59
celular secundario, 59
de células y órganos, 58-59
de tejido, 91
identificación de, 57
primario, 91
Curva de crecimiento, *285*
Cutícula, 579
Cyclospora, 607

D
Dacriocistitis, 683
Daño patógeno, 305
Defensas innatas del hospedador, derribar las, 299
Defensinas, 21-22
Deleciones, 289
Demencia del SIDA, complejo de, 260
Denudación, 125
Derivado proteico purificado (PPD), 377, 381
Dermacentor
andersoni, 517
variabilis, 517
Dermatitis
de contacto, 547
por oncocercosis, *649*
Dermatofitos, 531, 544, **545**
enfermedades por, 544
epidemiología, 544
inmunidad, 546
micología, 544
patogénesis, 545
transmisión de persona a persona, 544
Dermatofitosis, 544
aspectos clínicos, 546
diagnóstico, 547
manifestaciones, 546
prevención, 547
tratamiento, 547
Derrame pleural, 698
Desactivación enzimática como mecanismo de resistencia, 324
Desaminasas, 73
Desarrollo viral, detección del, 59
Descarboxilación de ornitina (ODC), 590
Descarboxilasas, 73
Deshidratación, 434
Desinfección, 37, 41
definición de, 37
métodos de, **39**
métodos físicos, 41
métodos químicos, 41
Desinfectantes, 37
químicos, 41-42
Deslizamiento replicativo, 413
Destrucción microbiana, 37
Desviación antigénica, 106, 135
mutación de punto que ocasiona la, *106*
Detergentes
aniónicos, 42
catiónicos, 42
Deuteromicetos, 530
Diarrea
acuosa, 442, 702
prolongada, 452
asociada con antibióticos (DAA), 403
blanca, 213

Diarrea (*cont.*)
características biológicas y epidemiológicas de virus causantes de, **210**
características generales de virus de, 209
del viajero, 449, 453, 705
inflamatoria, 442
nosocomial, 706
por *Clostridium difficile*, 403
por *Escherichia coli*, 449
sanguinolenta, 451
colitis inflamatoria aguda con, 456
virus de la, 209, *212*
Didanosina, 129
Difluorometilornitina, 590
Difteria, 36, 294, 362, 363, *366*
acción de la toxina de la, *13*
aspectos clínicos, 364
cutánea, 676
diagnóstico, 365
generalidades de la, *364*
manifestaciones, 364
prevención, 366
tratamiento, 366
vista celular de la, *365*
Difteroide(s), 362
anaerobio, 389
facultativos, 8
Difusión
facilitada, 276, *277*
pruebas de, 321, *321*
simple, 276
Dihidropteroato sintetasa, 319
Dilución, pruebas de, 320
Dímeros, 32
Dimorfismo, 529
Dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), 420
Diphyllobothrium latum, 657, *657*
Diplococos, 355
gramnegativos, 8-9
Disentería, 442, 454, 702
amibiana fulminante, 611
bacilar, 454
Diseños virales básicos, *85*
Disuria, 709
DNA
humanos, clasificación de virus, **91**
polimerasas, 100
problema de la terminación de la replicación del, *101*
sondas de, 570
Dolor
abdominal, 613
en el flanco y fiebre, 709
Dominios variables, 32
Doxiciclina, 316, 317
brucelosis, 481
enfermedad de Lyme, 503
fiebre manchada de las Montañas Rocosas, 519
fiebre recurrente, 499
leptospirosis, 497
tularemia, 487
Drepanocitosis, 594
Duela
hemática, infección por, 667, 669
hepática, infección por, 666
pulmonar, 584
infección por, 664
Duplicaciones, 289

E
Ébola, 218
virus del, 225
Ebullición, **39**
E-cadherina, 367
Ectima gangrenoso, 474
Ectoplasma, 579
Ectotrix, 546
Echinococcus, 658
granulosus, 582, 658
multilocularis, 660
Echovirus, 172
epidemiología, 172
manifestaciones, 173
Edema mediastínico, 372
Efecto citopático (ECP), 59, 113-115, 116
del virus, *60*, 92, 115
Efecto de exclusión, flora en el, 9-10
Eflornitina, 590
Ehrlichia, 521
chaffeensis, 521
inclusiones de, *522*
El Tor, 433
Elastasa, 471, 472
Electroforesis en gel de agarosa, 66
Elefantiasis, 647
Elemento
de respuesta a Rev (RRE), 240
invertible, 291
transponible, *292*
ELISA, prueba de, *64*
Empiema, 698
Encapsidación, 101
Encefalitis, 718
de San Luis, 222
equina del Este, 222
equina del Oeste, 222
granulomatosa por *Acanthamoeba*, *613*
japonesa B, 223
Encefalopatía espongiforme
apariencia de un cerebro con, *261*
bovina (EEB), 116-117, 263
Endarteritis, 492
Endocarditis, aguda, 722
bacteriana, *722*
infecciosa, 721
agentes causales comunes de, **723**
subaguda, 722
Endocitosis mediada por receptores, 95
Endoesporas bacterianas, 38
Endoftalmitis, 683
candidiásica, 556
Endogenote, 290, 292
Endometrio, infección del, 351
Endometritis, 398
puerperal, 43-44
Endoplasma, 579
Endosoma, 95-96
Endosporas, 275, 288, 570
Endotoxemia, 306, 721
Endotoxina, 272, 306
de LPS, 442
Endotrix, 546
Energía por oxidación, 470
Enfermedad(es)
asociadas con agentes convencionales, 259
concepto de, 75-76
de Addison, 568
de Bornholm, 173
de Chagas, 577, 627, *628,* 629
de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), 116-117, 262
prevención, 263
tratamiento, 263
de Epstein-Barr, 203
aspectos clínicos, 205
diagnóstico, 205
epidemiología, 204
inmunidad, 204
manifestaciones, 205
pacientes con SIDA, 205
patogénesis, 204
prevención, 206
tratamiento, 206
de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, 263
de las vacas locas, 116-117, 263
de Lyme, 497, 499
aspectos clínicos, 500
ciclo vital en la, *501*
crónica, 503
diagnóstico, 503
epidemiología, 500
inmunidad, 500
manifestaciones clínicas, 500
patogénesis, 500
prevención, 503
tratamiento, 503
de Weil, 497
del lanero, 372
del legionario, 466
epidemiología, 466
inmunidad, 467
patogénesis, 466
del sueño, 578, 625, 626
africana, *627*
del suero, 35
endémicas que pueden ser epidémicas, *76*
espongiforme subaguda, 260
estafilocócica, 333, *334*
brotes hospitalarios, 334

epidemiología de la, 333
infección primaria, 334
infecciones adquiridas en la comunidad, 333
inmunidad, 336
patogénesis, 334
vista celular de la, *335*
humanas ocasionadas por agentes poco convencionales, 260
incidencia de la, 78-79
infecciosa, 10
aspectos clínicos de, 13
diagnóstico, 14
diagnóstico por laboratorio de, 49
en surgimiento o resurgimiento, *75*
epidemiología, 10
fuentes y comunicabilidad, 74
inmunidad, 12
manifestaciones, 13
patogénesis, 11
prevención, 14
tasas de mortalidad por, *4*, *75*
tratamiento, 14
inflamatoria pélvica, 414, 417, 512, 714
latente, 491
meningocócica, 408
aspectos clínicos, 411
diagnóstico, 412
epidemiología, 409
inmunidad, 410
manifestaciones, 411
patogénesis, 409
prevención, 412
tratamiento, 412
oculares, principales causas infecciosas, **684**
periodontales necrosantes, 693
por arañazo de gato, 522
por parainfluenza, 141
por úlcera péptica, 431
prevalencia de la, 78-79
provocadas por virus no convencionales, **260**
pulmonar progresiva, 568
variante de Creutzfeldt-Jakob, 263
virales,
humanas mediadas por el sistema inmunitario, **122**
lentas, 259
Enfuvirtida, 247
Ensayo
de inmunofluorescencia (EIF), 105
inmunoabsorbente ligado a enzimas, 105, 246
Entamoeba, 577
algunas características diferenciales de parásitos, **610**
dispar, 577
histolytica, 577, 608, *609*
anatomía patológica, 611
ciclo vital, 608
crecimiento en laboratorio, 609
epidemiología, 610
inmunidad, 611
morfología y fisiología, 608
parasitología, 608
patogénesis, 610
Enteritis por *Campylobacter*, 435
Enterobacter, 462
Enterobacteriaceae, 314
Enterobacterias, 441, 462
antimicrobianos para, 444
aspectos clínicos, 443
bacteriología, 441
características generales, 441
clasificación, 441
cultivo para, 444
diagnóstico, 444
enfermedades causadas por, 442
epidemiología, 442
infecciones intestinales, 442
infecciones oportunistas, 442
inmunidad, 443
manifestaciones, 443
patógenas, características de, **446**
patogénesis, 442
regulación de la virulencia, 442
revisión de la enfermedad por, *443*
serotipos, 441
toxinas, 442
tratamiento para, 444
Enterobiasis, 633, 633
Enterobius, 584, 632
ciclo vital, 633
parasitología, 632
vermicularis, 631, 632, *632*
Enterococcus, 359
faecalis, 296
Enterococo(s), 359
bacteriología, 359
clasificación de, **344**
comunes,
reacciones bioquímicas, **352**
reacciones de cultivo, **352**
reacciones hemolíticas, **352**
enfermedad por, 359
aspectos clínicos, 360
epidemiología, 359
manifestaciones, 360
patogénesis, 360
tratamiento, 360
Enterotoxina, 397
estafilocócica, 333
Enterovirus, 167
aspectos clínicos, 170
características biológicas, 167
características grupales, 167
cultivo en el laboratorio, 168
diagnóstico, 170
enfermedades enterovirales, 168
enterovirus, 170
epidemiología, 168
grupos específicos, 171
humanos, **168**
morfología, 167
patogénesis, 169
prevención, 171
tratamiento, 171
virología, 167
Envoltura
bacteriana, 267
gramnegativa, *272*
grampositiva, *271*
viral, 83-85
estructura de la, 88
Enzima(s)
14 α-desmetilasa, 539
2',5'-oligoadenilato sintetasa, 120
alostéricas, 285
hidrolíticas, 306
modificadoras, 326
Enzimoinmunoanálisis de adsorción (EIA), 568
Eosinofilia pulmonar tropical, 582
Eosinófilos, 19, **26**
Epidemias, 78-79
control de, 80
propagación de las, 110
Epidermophyton, 544
Epididimitis, 713
por gonorrea, 416
Epiescleritis, 683
Epifluorescencia, 53
Epiglotis aguda, 424
por *Haemophilus influenzae*, *424*
Epiglotitis, 696, 697
Epítopos, 24, 511
reconocimiento de, 25-26
Equimosis, 411
Equinocandinas, 541, **540**
resistencia a las, 542
Equinococosis, 658, 659, *659*
Ergosterol, 539, 560
Erisipela, 351, 676
por estreptococo, *351*
Eritema
contagioso (ORF), 165
del pañal, 553
infeccioso, 158
migratorio, 502, *502*
Eritromicina, 311, 317
bacterias resistentes a la, 317
para *Chlamydia trachomatis*, 513
para fiebre recurrente, 499
para neumonía por *Mycoplasma*, 507
Erliquiosis monocítica humana (HME), 521
Erupción
papulovesicular, 162
petequial difusa, 411
Escarlatina, 345, 351
Escherichia coli, 41, 298, 444, 541
bacteriología, 444
diarrea por, 449

Escherichia (*cont.*)
enteroagregativa (EAEC), 449, 452
enterohemorrágica (EHEC), 449, 451
epidemiología, 451
patogenia, 452
enteroinvasora (EIEC), 449, 452
enteropatógena (EPEC), 449, 450
a las células epiteliales, *450*
epidemiología, 450
inmunidad, 451
patogenia, 450
sistema de secreción de contacto de, *451*
enterotoxigénica (ETEC), 449
epidemiología, 449
inmunidad, 450
patogenia, 450
estructura antigénica de, *444*
infección de vías urinarias por, *449*, *453*
infecciones intestinales por, 449
infecciones oportunistas por, 445
infecciones por, 452
aspectos clínicos, 452
manifestaciones, 452
pilosidades, 444
toxinas, 445
uropática (UPEC), 448
Escólex, 580
Esférulas, 537
hísticas, 537
Espasmos musculares periódicos, 154
Especies
gramnegativas, conjugación en, 295
grampositivas, conjugación en, 296
patógenas, 10
Espectro
de acción, 311
definición de, 310
Espigas, 88
Espinas, 93, 116
o espículas, 83-85
Espiroquetas, 489
bacteriología, 489
características de enfermedades por, **491**
crecimiento y clasificación, 489
de vida libre, 489
morfología de las, *490*
morfología y estructura, 489
Espiroquetosis, 489
Esplenomegalia, 567
Esporas, 275, 528
bacterianas, etapas de formación de, *276*
membrana de las, 275
ocultas, 605
Esporocitos, 560
Esporogonia, 579, 591, 592
Esporotricosis, 548, *549*
aspectos clínicos, 549
cutánea, 542, 550
diagnóstico, 550
epidemiología, 548
manifestaciones clínicas, 549
patogénesis, 549
prevención, 550
tratamiento, 550
Esporozoos, 579, 591
Esporulación, 275, 288, 596
Espundia, 578
Esputo, 698
muestras de, *700*
Esquistosoma, 667
ciclo vital de, *668*
Esquistosomiasis, 667, 669
Esquizogonia, 579, 591, 593, 605
Esquizonte
eritrocítico, 598
hepático, 598
multinucleado, 591
Estado
antiviral, 120
de portador, 6-7
Estafilococos, 331
características grupales, 331
coagulasa negativos (ECN), 340
enfermedad por, 340
humanos, características de, **332**
intoxicación alimenticia por, 338
Estavudina (D4T), 129
Esterilización, 37, 38
definición de, 37
métodos de, **39**
Esteroles, 505, 560
Estibogluconato sódico, 586
Estomatitis vesicular, virus de la, 227
Estreptocinasa, 345
Estreptococo(s), 342
características bioquímicas y de cultivo, 342
características del grupo, 342
clasificación de, 342, **344**
comunes,
reacciones bioquímicas, **352**
reacciones de cultivo, **352**
reacciones hemolíticas, **352**
del grupo A (GAS), 328, 342, 343
bacteriología, 343
estructura, 343
estructura antigénica de, *345*
morfología y desarrollo, 343
otras moléculas de superficie, 345
otros productos extracelulares, 345
productos extracelulares con actividad biológica, 345
sinopsis de enfermedades por, *347*
tinción de Gram de, *342*
del grupo A (GAS), enfermedad por, 346
epidemiología, 346
fiebre puerperal, 347
infecciones agudas, 348
infecciones en heridas, 347
inmunidad, 350
inmunidad tipoespecífica, 350
patogénesis, 348
vista celular, *349*
del grupo A (GAS), infecciones por,
aspectos clínicos, 350
diagnóstico, 352
manifestaciones, 350
prevención, 353
tratamiento, 353
del grupo B (GBS), 329, 342, 353
aspectos clínicos, 354
bacteriología, 353
diagnóstico, 354
enfermedad por, 353
epidemiología, 353
inmunidad, 354
manifestaciones, 354
otros estreptococos pirógenos, 355
patogénesis, 353
prevención, 355
tratamiento, 355
enfermedad asociada con exotoxinas pirógenas de, 351
erisipela por, *351*
grupo A, 13
morfología, 342
no hemolíticos, 359
piógenos, 343, **344**
pirógenos, 355
secuelas de la infección por, 348, 349, 352
toxinas superantigénicas del, 345
viridans, 359
y otros estreptococos, 343
y enterococos, 342
Estreptograminas, 318
Estreptolisina
O, 343, 345
S, 343
Estreptomicina, 311, 316, 323
para brucelosis, 481
para peste, 485
para tularemia, 487
Estrés
celular, regulones del, 286
úlcera por, 437
Estriado en placa, *56*
Estrongiloidosis, 640
Etileno, óxido de, 40
Eubacterium, 394
Eucariotas, 4, 278
Exantema
maculopapular, 521
súbito, 159
y parálisis facial, 503
Exclusión como mecanismo de resistencia, 322
Exfoliatina, 332
Exoenzima S (ExoS), 471
Exogenote, 290, 292
Exopolisacáridos mucoides, 471
Exoproteínas, 273
Exosporio, 275

Exotoxina(s), 305
A (ExoA), 471
A-B, 305
de origen proteínico, 442
formadora de poros, *305*
neurotóxica, 401-402
para *Salmonella*, 458
pirógenas estreptocócicas, 345
que afectan a la membrana, 305
superantigénicas, 306, *307*
Experimento
de cultivo de un paso, *93*
de cultivo en un paso, 92
Expresión génica, control de la, 285
Extracto de levadura de carbón amortiguado, 468
Extrema virulencia, definición de, 298
Extremos cohesivos, 101

F
Factor
V, 420, 424
X, 420, 424
de aglutinación, 331
de colonización (CF), 450
de elongación 3, 560
de infectividad viral (Vif), 240
de necrosis tumoral (TNF), 23, 306, 596
alfa (TNF-α), 122
de transcripción, 286
F (factor de fertilidad), 295
necrosante citotóxico (CNF), 445
promotor de resucitación, 380
R (factores de resistencia), 296
Fagocitos, 546
Fagocitosis, 19, *21*, 120, 579
Fagolisosoma, pH del, 567
Fagos
temperados, 294
ciclos lítico y lisogénico de los, *294*
tipificación por, 332
virulentos (líticos), 293
Falla orgánica múltiple, 726
Famciclovir, 127
para enfermedad por herpes simple, 197
Faringe, flora microbiana en la, 8
Faringitis, 694
estreptocócica, 342, 346, 350
Fármacos antibacterianos, 539
betalactámicos, 311
características de la resistencia bacteriana a los, **323**
características de los, **312**
selección de, 328
selectos, 311
y resistencia, 310
y tratamiento, 310
Fármacos antimicóticos, 539, 542
acción de, *541*
características de, **540**
resistencia a los, 542
y resistencia, 539
Fármacos antiparasitarios, 586, 590
Fármacos antivirales, 130
resumen de, **126**
seleccionados, 125
Fármacos esquizonticidas, 599
Fascitis necrosante, 396
Fase
de eclipse, 92
de latencia, 92
Fenantreno, metanoles de, 587
Fenoles, 42-43
Fenómeno
de Raynaud, 507
de recaída, 593, 597
de von Magnus, 107
satélite, 420
Fermentación, 278
productos finales de las vías de, *278*
y respiración, 278
Feromonas, 296
Fibrillas
asociadas con la tembladera, 261, *262*
tipo amiloideo, *262*
Fibronectina, 549
pérdida de, 471
proteínas fijadoras de, 331, 334
Fibrosis quística, *Pseudomonas aeruginosa* y, 472
Fiebre
aftosa, 173
lesiones vesiculares de la, *173*
amarilla, 223
aviar, 110
de Chikungunya, 223
de las trincheras, 521, 522
de Lassa, 225
de Pontiac, 468
del Nilo occidental, 222
del valle, 571, 573
hemoglobinúrica, 596
hemorrágica,
arenavirus asociados con, 224
coreana (KHF), 226
por hantavirus, 226
manchada de las Montañas Rocosas (RMSF), 517, *519*
diagnóstico, 518
distribución de la, *519*
epidemiología, 517
manifestaciones clínicas, 517
prevención, 519
tratamiento, 519
manchada, grupo de enfermedades de, 517
ondulante, 479, 481
por garrapatas del Colorado, 223
puerperal, 347
en el Hospital General de Viena, **44**
Q,
aspectos clínicos, 521
por *Coxiella burnetii*, 521
recurrente, 498
aspectos clínicos, 499
diagnóstico, 499
epidémica, 498
epidemiología, 498
inmunidad, 499
manifestaciones, 499
patogénesis, 498
prevención, 499
transmitida por garrapata, 498
transmitida por piojos, 498
tratamiento, 499
relacionada con paludismo, 596
reumática aguda (FRA), 348, 349, 352
tifoidea, 441, 442, 458, 460, 702
agentes causales comunes, 703
antimicrobianos para, 461
diagnóstico, 460
epidemiología, 458
evolución de la, *460*
inmunidad, 459
patogénesis, 459
prevención, 461
tratamiento, 461
y exantema después de picadura de garrapata, 522
Filamento, 274
Filariasis linfática, 647, 648, *648*
Filogenia, 297
Filovirus, 218, 225
morfología del virión de los, *218*
Filtración, 41
Fimbrias, 274, 430, 441
Flagelados, 615
en sangre y tejidos, 621
luminales no invasores, 615
luminales que infectan humanos, **615**
Flagelina, 274
Flagelos, 273
y pelos, *274*
Flavivirus, 215
estructura del virión de los, *217*
Flora
anaerobia, 395
en las heces, *9*
microbiana normal, 6
normal, 552
oral mixta, 57-58
predominante y potencialmente patógena de diversos sitios del cuerpos, **8**
residente, 6-7
transitoria, 6-7
Flucitosina, 541, **540**
para criptococosis, 565
resistencia a la, 542
5-Flucitosina (5FC), 541

Fluconazol, **540**, 541
blastomicosis, 570
candidiasis, 557
criptococosis, 565
Flujo nasal, 427
Fluoresceína, 470
Fluorocromos, tinción con, 53
Fluoroquinolonas, 318
Chlamydia trachomatis, 513
shigelosis, 456
Fluoruro de calcio blanco, 547
Folato
antagonistas del, 587
inhibidores de, 319
Foliculitis, 675
cutánea, 474
Folículos
linfoides, 511
pilosos adyacentes, 546
pilosos, infección de, 675
Fomites, 45, 77-78
Fomivirsén, 130
Fonsecaea, 550
Formaldehído, 40-41, 43
Foscarnet, 130
Fosfato de polirribitol (PRP), 421
Fosfonoformato, 130
Fotorreactivación, 37
Fragmentos Fc, 32
Francisella, 485
bacteriología, 485
tularensis, 485
Frotis
acidorresistente, 381
con tinción de Gram, *396*
de Gram, **58**, 417
Fructosa, 18-19
Fuegos, 195
Furúnculo, 334, 336, *336*, 675
Furunculosis crónica, 337
Fusarium, invasión por, *533*
Fusión
directa, entrada por, *95*
fagosoma-lisosoma, 567
Fusobacterium, 394
Fusoespiroquetas, enfermedad por, 693

G

Gametocito eritrocítico, 598
Gammaglobulina, 80
Ganciclovir, 127
para enfermedad por citomegalovirus, 203
resistencia, 128
uso clínico, 128
Ganchos, 580
Ganglios sensoriales, células de, 194
Gangrena gaseosa, 397, 398, *398*, 679
Garrapata del ciervo, *502*
Gas, 40
en los tejidos, 396
Gastritis por *Helicobacter*, 437, *438*
Gastroenteritis, 459
aguda causada por *Salmonella enterica*, 460
viral aguda, 209
Gel periplásmico, 272
Gemación, 103
liberación viral por, *104*
viral, proceso de, 104
Gen(es)
de virulencia, regulación de los, 307
env, 239
gag, 239
gal bacterianos, 109
mecA, 339
pol, 239
retrovirales, 239
saltarines, 289
tra (transferencia), 295
Genética
bacteriana, 289
viral, 105
Genomas
bacterianos, 67
virales, 67, 259
Gentamicina, 316
brucelosis, 481
peste, 485
tularemia, 487
Germinación, 275
Giardia lamblia, 618, *618*
Giardiasis, 579, 619, *619,* 620
Gingivitis, 692
ulcerosa necrosante, 693
Gingivoestomatitis, 195
Girasa de DNA, 318
Glándulas
cebáceas, 675
sudoríparas, 675
Glicina, 401-402
Gliotoxina, 558
Globulinas hiperinmunes, 80
Glomerulonefritis
aguda, 350, 352
posestreptocócica, 348, 352
Glucanos, 527, 541, 560
sintetasa, 542
Glucopéptidos, 311, 315
Glucoproteína de superficie mayor (MSG), 561
Glucuronoxilmanano (GMX), 563
Glutaraldehído, 43
acción del, *43*
Goma sifilítico, 494
Gonococos, 407
inoculación de, 417
vista celular, *409*
Gonorrea, 413
adherencia o invasión, 415
aspectos clínicos, 416
cultivo, 417
detección directa, 418
en varones y mujeres, *416*
epidemiología, 414
faríngea, 417
genital, 416
inmunidad, 416
manifestaciones, 416
otras infecciones locales, 416
patogénesis, 415
por coito rectal, 414
por contacto oral-genital, 414
prevención, 418
propagación y diseminación, 415
rectal, 417
regulación genética de la virulencia, 415
serología, 418
supervivencia en la mucosa, 415
tratamiento, 418
Gránulo(s)
intracitoplásmicos, 592
sulfuroso, *388*
Granulocitos, 19
Granuloma, 22, 378
tuberculoso, *379*
Granzimas, 28
Gripe de Hong Kong, 137
Griseofulvina, **540**, 542
Guanina, proteína nucleótida de, 431
Gusanos redondos largos, 631

H

Haemophilus, 420, 479
características de, **421**
cultivo de la especie, 420
ducreyi, 425
influenzae, 314, 420
bacteriología, 420
causante de meningitis purulenta, 420
diagnóstico, 424
enfermedad invasiva, 422
enfermedad localizada, 422
epidemiología, 421
epiglotis aguda por, *424*
inmunidad, 423
otras infecciones, 424
patogénesis, 422
prevención, 425
tinción de Gram del, *420*
tipo B (Hib), 421
tipo B (Hib), meningitis por, *425*
tratamiento, 424
influenzae, enfermedad por, 421
aspectos clínicos, 423
manifestaciones, 423
perspectiva celular, *423*
sinopsis de la enfermedad por, *422*
Hakuri, 213
Halofantrina para paludismo, 599
Halógenos, 42
Hamadsorción, 104

Hantavirus, 226
otras infecciones por, 226
Haptenos, 25
Heces
de agua de arroz, 434
flora en las, *9*
Helicobacter, 436
aspectos clínicos, 439
bacteriología, 437
características de, **432**
diagnóstico, 439
enfermedad por, 439
epidemiología, 437
gastritis por, 437, *438*
vista celular, *439*
inmunidad, 439
manifestaciones, 439
patogénesis, 438
prevención, 439
pylori, 3, 431, 437
tratamiento, 439
Helmintos, 577, 579
fisiología, 580
infecciones por, 582
morfología y clasificación, 579
Hemadsorción, 59, 505
inhibición de la, 134
Hemaglutinación, 61, 104
inhibición de la, 62, 134
prueba de, 104
viral, 63
Hemaglutinina, 59, 104, 106, 133
filamentosa (FHA), 426
H1, H2 y H3, 406
Hematíes sensibilizados, 63
Hematina exógena, 420
Hemocultivo, 682, 727
gemación en, 562
número, 728
obtención de muestras para, 727
procesamiento en el laboratorio, 728
tiempo para obtener la muestra, 728
volumen, 727
Hemoglobina S, 594
Hemolisina α, 445
Hemólisis, 57
Hemoptisis, 380
Hemozoína, 591, 595
Henipavirus, 218, 227
Hepadnaviridae, 178
Hepatalgia, 613
Hepatitis
A, 175
anictérica, 177
diagrama de la estuctura propuesta para el virus de, *176*
enfermedad por, 176
inmunización activa para, 178
inmunización pasiva para, 178
virología, 175
A, B, D (delta), C y E, comparaciones de la, **175**
A, enfermedad por,
aspectos clínicos, 177
diagnóstico, 177
epidemiología, 176
manifestaciones, 177
patogénesis, 176
prevención, 178
tratamiento, 178
B, 178
ciclo de replicación, 178
ciclo de replicación del virus de (HBV), *180*
cirrosis hepática en infección crónica por, *182*
distribución mundial de la infección por, *181*
esquema del virión de la, *179*
estructura, 178
nomenclatura para los antígenos y anticuerpos de, **183**
virología, 178
virus de la (HBV), 178
B, enfermedad por, 179
aspectos clínicos, 182
diagnóstico, 182
epidemiología, 179
manifestaciones, 182
patogénesis, 181
prevención, 183
tratamiento, 183
C, 186
estructura del virión de, *186*
inflamación en infección crónica por virus de, *188*
virología, 186
virus de la (HCV), 186
C, enfermedad por, 186
aspectos clínicos, 188
diagnóstico, 188
epidemiología, 187
manifestaciones, 188
patogénesis, 187
prevención, 188
tratamiento, 188
D, 184
virología, 184
virus de la (VHD), 184
delta, 184
esquema del virus de, *185*
delta, enfermedad por, 185
aspectos clínicos, 185
diagnóstico, 185
manifestaciones, 185
prevención, 185
tratamiento, 185
E, 189
distribución de la infección por virus de, *190*
virus de la, 189
G, 189
infecciosa, 179
no A, no B, 175
postransfusional, 181
sérica, 179, 181
viral aguda, moderadamente grave, *177*
virus de la, 175
Hepatocitos, 593
Hepatomegalia, 567
Hepatovirus, 175
Heridas, 675
agentes causales, 678
causas principales de, **678**
clasificación de las, 677
contaminadas, 677, 678
factores que contribuyen a la infección de las, 677
infecciones de las, 677
limpias, 677
contaminadas, 677
sucias e infectadas, 677
Herpangina, 173, *174*
Herpes
genital,
infección primaria de, 196
primario, agrupación vesicular múltiple del, *196*
neonatal, 197
simple,
estructura del virión del virus, *192*
tipo 1, 195
tipo 2, 196
simple 1, ciclo de replicación del virus del, *193*
simple, enfermedad por, 194
aspectos clínicos, 195
diagnóstico, 197
epidemiología, 194
infección latente, 194
infecciones agudas, 194
inmunidad, 195
manifestaciones, 195
patogénesis, 194
prevención, 198
tratamiento, 197
simple, virus del (VHS), 193
virología, 193
zóster, lesión en el tórax, *199*
Herpesviridae, 191
Herpesvirus, 100, 191
características grupales, 191
humano, **192**
humano 6 (HHV-6), 206
diagnóstico, 207
epidemiología, 207
manifestaciones, 207
tratamiento, 207
humano 7 (HHV-7), 207
humano 8 (HHV-8), 207

Herpesvirus (*cont.*)
replicación, 191
virología, 191
Hexaclorofeno, 43
Hialuronidasa, 345
Hibridación, 66, 321
con sonda de DNA, *66*
de Southern, 66
Hidrocefalia, 716
Hidrógeno, peróxido de, 21, 42, 278, 393
Hidropesía fetal, 158
Hidróxido de potasio (KOH), 547
para histoplasmosis, 568
preparación de, *532*
Hidroxietoximetil, 127
Hidroxinafloquinona, 587
Hierro
agentes quelantes específicos del, 278
para *Neisseria meningitidis*, 410
Hifas, 5-6, 529, *530*, 553
aéreas, 529
no tabicadas, 559
tabicadas, 557
Hígado
células del, 178
inflamación del, 175
Higiene deficiente, 435
Hinchazón de Calabar, 650
Hipercapnia, 143
Hiperexpansión, 143
Hiperpigmentación, 548
Hiperqueratosis, 547
Hipersensibilidad, 34
de tipo tardío (DHT), 536
del complejo inmunitario (tipo III), 35
mediada por anticuerpos (tipo II), 34
reacción de, de tipo retardado (DTH), 375
reacciones tipo I (alérgicas), 34
reacciones tipo II (citotóxicas), 34
reacciones tipo III (inmunitarias complejas), 34
reacciones tipo IV (demoradas), 34
retardada (tipo IV), 35
tipo III, 350
Hipertrofia prostática, 448
Hipoclorito, 42
Hipoglucorraquia, 719
Hipopigmentación, 548
Hipopotasemia, 434
Hipoxemia, 143
Hisopo estéril, 50
Histocompatibilidad, complejo principal de, 121
Histoplasma, 566
capsulatum, 530, 566, *566*
Histoplasmosis, 566, 569
aspectos clínicos, 568
diagnóstico, 568
diseminada, 568
epidemiología, 566
inmunidad, 567
manifestaciones, 568
patogénesis, 567
tratamiento, 568
Hongos, 4, 5-6
aislamiento e identificación de, 53
características bioquímicas, 58
características culturales, 58
características que se utilizan para la clasificación de, 58
clasificación, 530
clasificación de importancia médica, **532**
cultivo, 532
del género *Candida*, 557
diagnóstico por laboratorio, 532
dimórficos, 529, 536
en levadura y moho, formas de crecimiento de, *529*
estructura, 527
antigénica, 58-59
genómica, 58-59
examen directo, 532
imperfectos, 530
metabolismo, 528
micología, 527
morfología y crecimiento micóticos, 528
naturaleza de los, 527
pared celular de los, *528*
patógenos, 544
subcutáneos, 531
patógenos sistémicos, 531
características de, **564**
producción de toxinas y patogenicidad, 58-59
reproducción, 528
revisión general de infecciones por, *536*
subcutáneos, 544, **545**, 548
superficiales, 531, 544, **545**
tinción de, 53
tinciones selectivas para, 568
Hortaea werneckii, 548
Hospedador
con buena respuesta inmunitaria, 603
con inmunodepresión, 604
defensas del, 120, 121
definitivo, 581, 601
factores del, 119
intermedio, 581, 602
propagación en el, 111
rango de, 93
sistema inmune del, 259
terminal, 219
vías y sitios de ingreso dentro del, *113*
Huellas
dactilares, 332
genéticas de los plásmidos, identificación de, *67*
Humanos y bacterias, 298
Hymenolepis, 658

I
Idiotipos, 32
Idoxuridina, 127
IEE, *64*
IgA, 32
secretora (sIgA), 33, 300
IgG, 32
IgM, 32
/IgG, conmutación de clase, 33
Imipenem, 315
Impétigo, 337, 346, 347, 351, 676
ampolloso, 676
buloso, 335, 337
Índice de enfermedad, 78-79, 110
Indinavir, 129
Indol, 73
Inductores, 286
Infección(es), 3
abortiva, 89, 113-115
adquiridas en la comunidad, 44
anaerobias, 393, 394, 396
aspectos clínicos, 396
bacteriología, 393
características grupales, 393
diagnóstico, 396
epidemiología, 394
manifestaciones, 396
patogénesis, 395
tratamiento, 397
antecedentes, 3
bacterianas,
de tejidos blandos, 385
patogénesis de, 298
comunicables, 74-75
concepto de, 75-76
control de, 37, 43, 46
organización para, 47
prevención para, 48
crónica, 83, 115
cruzadas, 44-45
cutáneas, 391
causas principales de, **678**
de transmisión sexual (ITS), 712
de vías,
respiratorias superiores (IRS), 141
urinarias (IVU), 45, 360
de Vincent, 489, 693
dentales y periodontales, 688
diseminada, 111
el mundo de los microbios, 3-4
emergencia y contagio global de, 74
en heridas, 347
endémica, 74-75, 110, 703
entéricas, 702
enteroviral persistente, 260
epidémica, 74-75, 110, 703
estafilocócicas, 336
aspectos clínicos, 336
manifestaciones, 336
primarias, 336
gastrointestinal, características de síndromes de, **704**

genitales, 509, 712
por *Chlamydia trachomatis*, 512
gonocócica diseminada (IGD), 415, 417
diagnóstico, 417
herpética genital recurrente, 196
incidencia, 110
intestinales, 442, 452
diagnóstico, 453
otras causas de, 707
por *Escherichia coli*, 448, 452
prevención, 453
tratamiento, 453
intrahospitalarias, 43-44
ambiente, 45
antecedentes, 43-44
instrumental médico, 45
medidas para la prevención de, **47**
personal del hospital, 44-45
y sus fuentes, 44
intravasculares, 721
latente, 113-115
lítica, 115, 116
localizada, 111
meningocócicas, 409
micóticas,
adherencia, 535
aspectos generales, 535
epidemiología, 535
inmunidad, 537
inmunidad contra las, *538*
invasión, 535
lesiones, 536
patogénesis, 535
muestras para el diagnóstico de una, *50*
no comunicables, 74
no evidentes, 115
nosocomiales, 553
oculares, 683
por *Chlamydia trachomatis*, 511
oportunistas, 9, 442, 448
en *Escherichia coli*, 452
y malignidades comunes en pacientes con SIDA no tratado, **240**
origen y naturaleza, 7
óseas y articulares, 680
pandémica, 75-76, 110
parasitarias,
diagnóstico, 582, 584
en humanos, importancia de, 577
inmunidad, 582
prevalencia de, **578**
persistente, 113-115
prevalencia, 110
puerperal, 351
respuesta inmune a la, 16
sinopsis de la, *11*
subclínicas, 75-76, 115
vías comunes de transmisión de la, **77**
vías de transmisión, 76-77
viral,
aguda, 83
de célula hospedadora, 259
patogénesis de la, 110
patrones de, *117*
transmisión e ingreso, 110
y enfermedad, patrones de, 115
viral persistente, 116, 259
del sistema nervioso central, 259
vista celular de la, *12*
y enfermedad, 75-76
zoonóticas, 74-75, 78
Infectividad, 110
concepto de, 78-79
y virulencia, 76-77
Inflamación, 21-22
aguda, 21-22
crónica, 22
de la mucosa colónica, 452
persistente, 306
Influenza, 137
A, 135
diagrama del virus de, *133*
proteínas codificadas por el virus de la, **135**
aspectos clinicos, 138
aviar, 110
comparación de fármacos antivirales para, **140**
contagio directo por gotas, 137
diagnóstico, 139
diagrama del ciclo de vida del virus de, *134*
diferencias entre los virus de, **133**
enfermedad subyacente con descompensación, 139
epidemiología, 137
exceso de mortalidad, 137
inmunidad, 138
manifestaciones, 138
patogénesis, 138
prevención, 139
progreso rápido directo, 139
reordenamiento de cepas del virus de la, *108*
superinfección, 139
tratamiento, 139
virus de la, 132
cambio genético, *136*
características del grupo de, 132
desviación antigénica, *136*
Ingreso microbiano, 299
Inhibición por retroalimentación, 285
Inhibidores
análogos,
no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), 247
nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), 247
de la fusión gp41, 247
de la neuraminidasa, 126
de la proteasa (PI), 129, 247
de la síntesis de ácido nucleico, 126
de la síntesis de RNA viral, 128
de la unión, 125
de penetración celular, 125
del VIH, 128
no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), 129
nucleósidos de la transcriptasa inversa, 128
Inmunidad
activa, 121
adaptativa, 16
adenovirus, 145
al meningococo, *411*
celular, 537
concomitante, 669
contra carbunco, 372
contra *Corynebacterium diphtheriae*, 364
contra *Listeria monocytogenes*, 367
enfermedad de Epstein-Barr, 204
enfermedad por arbovirus, 222
enfermedad por citomegalovirus, 202
enterovirus, 170
específica, 16
herpes simple, enfermedad por, 195
humoral, 24, 537
infecciones por calicivirus, 213
influenza, 138
innata (inespecífica), 16
barreras físicas, 16-17
en la infección, características de la, **18**
inflamación, 21-22
mediadores químicos, 22
innata contra infección micótica, 537
mediada por células, 24, 30, 375
natural hacia la infección, 35
pasiva, 35, 121
rubéola, 157
sarampión, 153
varicela zóster, enfermedad por, 198
virus sincitial respiratorio, 143
Inmunización
activa para hepatitis A, 178
pasiva para hepatitis A, 178
principios generales de, 80
Inmunoanálisis enzimático, 503
Inmunodifusión, 61
Inmunoensayo enzimático (IEE), 60, 63
Inmunofluorescencia, 53, 60, 63
directa, *55*, 63
indirecta, *55*, 63
Inmunoglobulina, 31-32
A (IgA), 33
G (IgG), 32
estructura de la, *31*
M (IgM), 32
estructura de la, *32*
propiedades funcionales de, 32
tetánica humana (HTIG), 403
Inmunología, principios generales de, 582
Inmunosupresión
a causa de virus humanos, **123**

Inmunosupresión (*cont.*)
inducida por virus, 123
Inserción, 289
secuencia de, 291
Insomnio familiar fatal, 263
Insuficiencia suprarrenal bilateral, 568
Integración y escisión de λ, *109*
Integrasa, 236
Intercambio genético, 292
Interferencia
fenómeno de, 59
viral, 115
Interferón(es), 23, 120, 130
acción antiviral del, *24*
alfa, 130
gamma (IFN-γ), 122
vías del, inducidas por virus, *121*
Interleucina-1 (IL-1), 306, 596
Interleucinas (IL), 23, 122
Intermediarios reactivos del nitrógeno, 21
Internalinas, 366, 367
Intiminas, 450
Intoxicación alimentaria, 399, 702, 705
características clínicas y epidemiológicas de la, **705**
por clostridios, 397, 398
por *Salmonella*, 457
Intoxicación alimenticia
por estafilococo, 338
diagnóstico, 338
tratamiento, 339
Intubación endotraqueal, 424
Invasinas, 302, 461
Invasión bacteriana, *302*
Invernar, 219
Inversiones, 289
Iridociclitis, 683
Islas de patogenicidad (PAI), 443
Isoniazida para tuberculosis, 382
Isospora, 607
Isotiocianato de fluoresceína (ITF), 63
Itraconazol, **540**, 541
aspergilosis, 559
blastomicosis, 570
coccidioidomicosis, 574
esporotricosis, 550
histoplasmosis, 568
Ixodes, garrapatas, 500
scapularis, *502*

K

Kala azar, 578, 624
Klebsiella, 462
pneumoniae, 462
Kuru, 261

L

Lacasa, 563
Lactobacilos, 9
Lactoferrina, 277
Lactonas, 471
Laminina, 549
Lamivudina (3TC), 129
Lámpara de Wood, 547
Lanosterol, 539
Laringitis, 696
Laringotraqueítis, 141, 697
Laringotraqueobronquitis, 697
Larva
de nematodos, 631
de trematodo en etapa de cercaria, *666*
migratoria cutánea, 646
Latencia, estado de, 38
Lavado de las manos, 10, 44
Lecho ungueal, infecciones del, 547
Lectina, 20
vía de la, 22
Legionelosis, 10-11, *466*
aspectos clínicos, 467
diagnóstico, 468
manifestaciones, 467
prevención, 469
tratamiento, 468
Legionella, 465
bacteriología, 465
crecimiento y clasificación, 465
morfología y estructura, 465
pneumophila, 45, 74, 299, 465, *469*
multiplicación de, en macrófagos humanos, *466*
Leishmania, 583, 621
transmisión de la enfermedad, 622
Leishmaniasis, 578
cutánea, *623*
difusa, 622
localizada, 623
mucocutánea, 623-624
respuesta inmunitaria a, **422**
visceral diseminada, 624
Lengua de fresa, 351
Lentivirus, 235
Lepra, 383
aspectos clínicos, 384
diagnóstico, 384
epidemiología, 383
inmunidad, 383
lepromatosa, 383, 384, *384*
manifestaciones, 384
patogénesis, 383
tratamiento y prevención, 384
tuberculoide, 383, 384
Leptospira, 489
interrogans, 496, *496*
bacteriología, 496
Leptospirosis, 497
aspectos clínicos, 497
diagnóstico, 497
epidemiología, 497
inmunidad, 497
manifestaciones, 497
patogénesis, 497
prevención, 497
tratamiento, 497
Lesión(es)
con unión y desprendimiento (A/E), 450
cutáneas, 547, 676
traumáticas, 545
genital primaria, 513
granulomatosas, 676
maculares pardas-negruzcas, 548
profundas, 337
sifilítica, *493*
primaria, 493
vesiculares de la fiebre aftosa, *173*
vesiculopustulares, 196
Leucemia
linfoma T del adulto (LLTA), 250
y úlceras cutáneas negruzcas, 476
Leucocitos polimorfonucleares, **26**, 572
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), 256, 257, 260
Leucorrea, 714
Levadura, 5-6
célula de, *527*
y mohos, 528
Liberación, 103
bacteriófagos, 103
viral por gemación, *104*
Ligasa, reacción en cadena de (LCR), 513
Limo estafilocócico coagulasa negativo, *340*
Líneas celulares, 59
no productoras, 203
Linezolida, 318
Linfadenitis, 714
por toxoplasmosis aguda, 604
Linfadenopatía hiliar, 569
Linfocitos, 19
atípicos, *205*
B, *20*, 597
T, *20*, 568
blastógenos, 546
CD8, 121
citotóxicos (CTL), 121
citotóxicos CD8+, 26-28
colaboradores CD4+, 26-28
TH1, 537
Linfocitosis atípica, 204
Linfogranuloma venéreo, 512, *513*
Linfoma de Burkitt, 205
Lípido A, 272, 408
Lipoarabinomanano (LAM), 374
Lipooligosacárido (LOS), 408
Lipopolisacárido, 18-19, 272, 394, 407
Líquido
hístico, 303
isotónico, pérdida de, 434
sinovial en varias formas de artritis, **682**
Lisado, 91
Lisogenia, 83, 89, 108, 294
Lisozima, 16-17

Listeria
monocytogenes, 362, 366, *368*, 455
bacteriología, 366
epidemiología, 367
inmunidad contra, 369
patogénesis, 367
placentitis por, *369*
Listeriolisina O, 367
Listeriosis, 367, 369
aspectos clínicos, 369
diagnóstico, 369
generalidades de la, *367*
manifestaciones, 369
prevención, 369
tratamiento, 369
vista celular, *368*
Loa-loa, 650
Loiasis, 650
Luz ultravioleta, 40-41
Lyssavirus, 229

M
Macroconidia, 529, 544, 566
tuberculada, 566
Macrófagos, 18-19, **26**
activados, 378
alveolares, 561
pulmonares, 558
Macrogameto, 605
Macroglobulina α_2, 176
Macrólidos, 317
Chlamydia trachomatis, 513
neumonía por *Mycoplasma*, 507
Malassezia, 548
Manano, 527, 541
Manchas de Koplik, 153
orales al día tres de la infección por sarampión, *153*
Mandíbula trabada, 402
Manoproteínas, 527, 535, 553, 554
inmunodominantes, 565
Manosa, 18-19
D-Manosa, 444
Mastocitos, 19
Mastoiditis, 685
Matriz extracelular (ECM), 554, 555
Mebendazol, 588
Mecanismo (s)
de cabeza llena, 103
de elección de copias, 108
de resistencia, 542
genéticos, 327
Mediadores químicos, 22
Medicamento
maravilla, 322
presión selectiva del, 130
Medidas
basadas en la transmisión, 47
universales, 47
Medios
altamente selectivos, 72
anaeróbicos, 72
bacteriológicos de uso común, características de, 72
de cultivo, 57
indicadores, 57
Martin-Lewis, 72
nutritivos, 57
selectivos, 57
Médula espinal, 151
Megaloeritema, 158
Meiosis, 528
Melanina, 537
Melioidosis, 475
Membrana
celular, 273
citoplasmática, 539
de la espora, 275
externa, 272
fagosómica, 302
plasmática bacteriana, *274*
Memoria, 24
células de, 26-28, 30
Meninges, 151
Meningitis, 362, 423, 448, 565
aséptica, 171, 173, 220, 718
criptocócica, *565*
crónica, 563, 718
por *Coccidioides*, 573
por *Cryptococcus*, 246
por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *425*
por Hib, 423
purulenta, 717
aguda, 411
Haemophilus influenzae causante de, 420
Meningococemia, 411, *411*
Meningococo, 407
inmunidad al, *411*
vista celular, *409*
Meningoencefalitis, 718
amibiana, 612
Meropenem, 315
Merozoíto, 591
tipo 1, 605
Metabolismo bacteriano, 275, *277*
Metales pesados, 586
Metaloproteinasa, 399, 401-402
Metaneumovirus humano, 144
Metenamina argéntica, 568
Meticilina, 314
Métodos
aislamiento *in vivo*, 60
diagnóstico molecular, *68*
marcaje, 63
sándwich, 63
Metronidazol, 319, 588
Mialgia, 467
epidémica, 173
Micafungina, 542, **540**
Micción
dolorosa, 709
frecuente, 709
Micelio, 529
vegetativo, 529
Micetoma, 548, 550
Micobacterias, 374
bacteriología, 374
clasificación, 374
crecimiento, 374
de principal importancia clínica, **376**
enfermedad por, 375
morfología y estructura, 374
Micología, 528
Miconazol, **540**, 541
para dermatofitosis, 547
Micosis, 527
oportunistas, agentes que causan, **552**
sistémicas, 531
subcutánea, agentes de, **545**
superficiales, 548
agentes de, **545**
Micotoxinas, 536
Microbiología
clínica, sistemas de, 57
definición de, 3-4
Microbios, el mundo de los, 3-4
Microconidia, 529, 544, 566
Microdeleciones, 289
Microfilarias, 584, 642
diferenciación de las, **647**
Microgameto, 605
Microinserciones, 289
Microondas como método de desinfección, 41
Microorganismos
ciliados, 579
flagelados, 579
tamaño relativo de los, *5*
Microscopia
de campo brillante, *51*
de campo oscuro, 53, *51*
Treponema pallidum en, *490*
de fluorescencia, *51*, 53
electrónica, 53, 60-61
óptica, 50-51
de campo brillante, 50-51
Microsporum, 544
gypseum, grandes macroconidias de aspecto navicular de, *548*
Mímica molecular, 35, 122, 169, 350
Minociclina, 317
Miocarditis diftérica, 365, *366*
Miositis por clostridios, 679
Miracidio, 662
Miringitis, 685
Mitosis, 528
Moderada virulencia, definición de, 298
Moho, 5-6, 529
levaduras y, 528

Moléculas
de adhesión de la célula neural (NCAM), 230
MCH clase I y clase II, *28*
Molusco contagioso, 164
de la piel, *165*
Monobactámicos, 311, 313, 315
Monocitos, 18-19, **26**
Mononucleosis infecciosa, 204, 205
Moraxella, 475
catarrhalis, 476
Morfología colonial, 55
bacteriana, *56*
Morganella, 463
Mórulas, 521
Motilidad y quimiotaxis, 288
mRNA
de los principales grupos virales, vías de síntesis de, *98*
eucariotas, 98
monocistrónico,
en células humanas, regla del, 98
para virus humanos, *99*
producción de, 97
tardíos, 192
tempranos, 192
inmediatos (IE), 191
transcripción de genoma a, 97
vías para la síntesis de, 97
Mucor, 559
Mucormicosis, 559
Mucosa colónica, inflamación de la, 452
Muerte
celular, 59, 103
programada, 23, 138, 303, 427
negra, 482, 485
y destrucción, definición de, 37
Muestras, 49
de sitios con flora normal, 50
directas de tejido o líquido, 49
indirectas, 49
medios de transporte, 50
recolección y transporte de las, 50
Multiplicidad de infección (MOI), 92
Mutación(es), 106, 289, **290**
de punto que ocasiona la desviación antigénica, *106*
de sentido erróneo, 289
polares, 290
por desplazamiento del marco de lectura, 289, *289*
resistencia por, 327
sin sentido, 289
tipos de, 289
virales, tasa de, 130
Mutagénesis insercional, 119, 249
Mycobacterium
fortuitum, complejo de, 385
intracellulare, 375
kansasii, 385
leprae, 374, 383
bacteriología, 383
marinum, 386, 676
scrofulaceum, 385
tuberculosis, 3, 45, 246, 270, 374, 375
bacteriología, 375
ulcerans, 386
Mycoplasma, 505
bacterias patógenas para humanos, **506**
genitalium, 505, 508
hominis, 508
microbiología, 505
micrografía electrónica de, *506*
neumonía por, 507
pneumoniae, 505, **506**
bronquiolitis por, *507*
epidemiología, 505
inmunidad, 506
patogénesis, 506
que infecta el epitelio respiratorio, *506*

N
Naegleria, infección por, 612
Nafcilina, 314
Naftifina, **540**, 541
Nebulizadores, 45-46
Necator, 637
americanus, 631, *637*
Necrosis caseosa, 378
Nefropatía epidémica, 226
Nefrosis, 582
Neisseria, 407
características bacteriológicas y patogénicas de, **408**
características generales, 407
gonorrhoeae, 301, 407, *407*, 412
bacteriología, 412
pelosidades de, *413*
meningitidis, 6-7, 314, 407, 408, *410*
bacteriología, 408
rifampicina para, 425
Nelfinavir, 129
Nematodos, 580
del mapache, 644
hísticos, 642
características generales de, **642**
intestinales, 631, **631**
ciclo vital, 632, **632**
parásitos y enfermedad, 632
Neoantígenos, 594
Neomicina, 316
Neoplasia intraepitelial cervical, 253
Nervios periféricos, 151
Neumocistosis, 560
aspectos clínicos, 561
diagnóstico, 562
epidemiología, 560
inmunidad, 561
manifestaciones clínicas, 561
patogénesis, 561
prevención, 562
SIDA relacionado con, 560
tratamiento, 562
Neumococo(s), 343, 355
enfermedad por, 356
aspectos clínicos, 358
cápsula, 357
diagnóstico, 358
epidemiología, 356
inmunidad, 357
manifestaciones, 358
patogénesis, 356
prevención, 359
sinopsis de GBS y, *354*
tratamiento, 358
meningitis por, 358
pulmonía por, *357*, 358
Neumolisinas, 356
Neumonía
aguda, 698
ambulatoria, 507, 514
criptocócica, 565
crónica, 698
letal por un bacilo gramnegativo desconocido, 469
por adenovirus tipo 7, *145*
por *Mycoplasma*, 507
aspectos clínicos, 507
diagnóstico, 507
manifestaciones clínicas, 507
tratamiento, 507
por *Pneumocystis*, 560, *560*
por *Pseudomonas aeruginosa*, *473*
zoonótica, 514
Neumonitis progresiva difusa, 561
Neumovirus, 142
Neuraminidasa, 106, 133
inhibidores de la, 126
N1 y N2, 135
Neuritis óptica, 683
Neurosífilis, 494, 495
Neurospora crassa, 528
Neurotoxinas tetánica y botulínica de clostridios, *400*
Neutralización, 61
y detección serológica, 60
Neutrófilos, **26**
polimorfonucleares (PMN), 19, 194, 555
Nicomicina, **540**, 541, 542
Nicotinamida, 426
Nistatina, 539, **540**
tópica para candidiasis, 556
Nitrato, 21
reducción de, 73
Nitrito, 21
O-nitrofenil-β-D-galactósido (ONPG), 73
Nitrógeno, 21
Nitroimidazol, 319, 588
Nocardia, 389, 550
bacteriología, 389
en esputo, *390*

Nocardiosis, *389*, 390
aspectos clínicos, 391
diagnóstico, 391
epidemiología, 390
inmunidad, 391
manifestaciones, 391
patogénesis, 390
tratamiento, 391
Nódulos
de Aschoff, *350*
de los ordeñadores, 165
subcutáneos, 650
Norfloxacino, 318
Norovirus, 213
Núcleo(s)
bacteriano, 274
goticulares, 77
Nucleocápside, 83-85, 134
helicoidal, 229
Nucleoide, 267, 275
Nucleósido guanosina, 127
Nuevos métodos taxonómicos, 297

O
Ofloxacino, 318
Oftalmía neonatal, 683
Oído
de nadador, 473, 685
infecciones del, 684
agentes causales comunes, 685
causas comunes de, **686**
principios terapéuticos, 686
Ojo, infecciones del, 683
agentes causales comunes, 683
principios terapéuticos, 684
Oligonucleótidos, sondas de, 67-68
Oligosacárido nuclear, 408
Olvido progresivo, 264
Onchocerca volvulus, 649
Oncocerca, 649
Oncocercosis, 579, 584, 649, 650
dermatitis por, *649*
Oncogenes, 118, 235, 249
Oncogenicidad de virus DNA y RNA humanos, **118**
Oncorretrovirus, 235, 248
Ontogenia, 297
Ooforitis, 151
Ooquiste, 591, 600
ingestión de, 602
Operador, región de, 286
Opérculo, 580
Operón, 286
lac, *286*
multicistrónico, 286
Oportunistas, 531
Opsonización, 22
Opsonofagocitosis, resistencia bacteriana a la, *303*
Optoquina, 358
Orbivirus, 223
Orientia tsutsugamushi, 516, 520
Orina, cultivo cuantitativo de, *710*
Ornitosis, 514
Ortomixovirus, 95, 132, 227
Ortopoxvirus, 163
Orzuelo, 683
Oseltamivir, 125
para influenza, 140
Osteomielitis, 680
agentes causales comunes, 680
aguda, causas comunes de, **681**
Otitis
externa, 473, 684, 685
maligna, 473
media, 356, 684, 685
por neumococos, 358
Ovarios, 151
Ovíparos, 580
Oxacilina, 314
Oxazolidinonas, 318
Oxiconazol para dermatofitosis, 547
Oxidación, energía por, 470
Oxidasa, producción de, 73
Óxido nítrico, 21
Oxígeno
intermediarios reactivos del, 21
singlete, 21
tolerancia al, 393
Oxiuriasis, 579
Oxiuros, 584, 631, 632

P
Pabellones hospitalarios, 46
Pacientes ambulatorios, clínica para, 46-47
Palidez peribucal, 351
Paludismo, 579, 591, *594*, 595
anemia relacionada con, 596
aspectos clínicos, 597
cambios circulatorios, 596
cerebral, 598
ciclo vital de parásitos que causan, 592
curación radical, 599
del sistema nervioso central, *597*
diagnóstico, 598
distribución geográfica, *596*
epidemiología, 595
etapa caliente, 598
etapa fría, 598
etapa húmeda, 598
fiebre relacionada con, 596
inmunidad, 597
manifestaciones, 597
otros fenómenos de la patogénesis, 597
patogénesis, 595
prevención, 599
protección personal, 599
quimioterapia del, **599**
terminación del ataque agudo, 598
tratamiento, 598
vacunas contra, 600
Panadizo herpético, 589
Páncreas, 151
Panencefalitis
esclerosante subaguda, 152, 154, 259
progresiva posterior a la rubéola, 259
Papanicolaou, células anormales en frotis de, *256*
Paperas, 149
aspectos clínicos, 150
diagnóstico, 151
en comparación con otros exantemas principales, 150
epidemiología, 149
infección por, 149
inmunidad, 150
manifestaciones, 150
parotiditis en las, *151*
patogénesis, 150
prevención, 151
pruebas serológicas, 151
virología, 149
Papilomatosis respiratoria, 255
Papilomavirus, 254
Papovaviridae, 256
Papovavirus, 100, 252
Paracoccidioides brasiliensis, 574
Paracoccidioidomicosis, 574
Paragonimiasis, 664
Paragonimus, 662
Parainfluenza
diagnóstico, 142
enfermedad por, 141
aspectos clínicos, 141
manifestaciones, 141
prevención, 142
tratamiento, 142
virus de, 140, *141*
virología, 140
Parainfluenza 1, 141
Parainfluenza 2, 141
Parainfluenza 3, 141
Parainfluenza 4, 141
Parálisis facial, exantema y, 503
Paramixovirus, 95, 149, 151
diagrama de un, *141*
Paraparesia espástica tropical (PET), 250
Parásitos, 4, **5-6**
biología, morfología y clasificación, 579
ciclo vital, transmisión y distribución, 580
con múltiples hospedadores, 581
de un solo hospedador, 580
definición, 577
eritrocíticos asexuados, 598
helmintos de humanos, clasificación de, **580**
naturaleza de los, 577
tinción de, 53
transmisión y distribución de, **581**
Paratyphi, 459

Pared celular, 268
antimicrobianos que actúan sobre la síntesis de la, 311
gramnegativa, *270*, 272
grampositiva, 270, *270*
micobacteriana, *375*
síntesis de la, 541
Parentesco filogenético, 297
Paresia, 494
Parotiditis en las paperas, *151*
Párpados, inflamación crónica de, 512
Partícula(s)
cadavéricas invisibles, 44
de Dane, 178
defectuosas interferentes (DI), 107
subviral infecciosa intermedia (ISVP), 210
Parvovirus, 83, 99
B19, infecciones por, 158
Pasteurella multocida, 487
Pasteurización, **39**, 41
definición de, 37
Patogénesis, principios generales de, 582
Patogenicidad
bacteriana,
atributos de la, 299
estrategias de supervivencia, 301
genética de la, 307
invasión: ingresar a las células, 302
definición de, 298
islas de, 309, *309*
Patógeno(a), definición de, 298
Patógenos
bacterianos, algunos métodos utilizados para el aislamiento de, 71
defensas no específicas en contra de la colonización por, **300**
oportunistas, 299
primarios, 299
Patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP), 19
Penciclovir, 127
Penicilina(s), 311, 314
contra gonococos, 418
G, 314, 389
para leptospirosis, 497
para sífilis, 496
resistentes a la penicilinasa, 314
Penicilinasa, 325
Penicillium, 311, 542
Pentaglicina, 270
Pentámero, 87-88
Peptidasa C5a, 345
Peptidoglucano, 16-17, 270, 311, 415
acción de antimicrobianos en la síntesis de, *313*
estructura de, *271*
síntesis de, 280, *282*
en el bactoprenol, 281
en el citosol, 281
fuera de la membrana celular, 281
Peptostreptococcus, 393, 394
Perforinas, 28
Periodo de incubación, 110, 115-116
de virus patógenos humanos, **114**
y comunicabilidad, 76
Periodo extrínseco de incubación, 219
Periodontitis, *693*
crónica, 692, 693
Periplasma, 272
Peróxido de hidrógeno, 393
Pertactina, 426
Peso, pérdida de, 614
Peste, 461, 484
aspectos clínicos, 484
bubónica, 329, 479, 482, *485*
epidemiología, 482, *483*
inmunidad, 484
patogénesis, 483
diagnóstico, 485
manifestaciones clínicas, 484
neumónica, 482, 484
perspectiva celular de la, *484*
prevención, 485
selvática, 482, 485
tratamiento, 485
urbana, 485
pH
del fagolisosoma, 567
indicador de, 57
Phialophora, 550
Picornaviridae, 175
Picornavirus, 99, 167
ciclo de replicación de, *168*
Pie de atleta, 531, 544, 546, 547
Piedra, 548
blanca, 548
negra, *546*, 548
Piedraia hortae, 548
Piel, 8
infecciones de, 675
Pielonefritis, 442, 445, 708, 709
Pieza secretora, 33
Pigmento azuloso, 470, 472
Pilina, 274, 445
Pilosidad
P, 444
tipo 1, 444
Pilosidades, 274, *302*
comunes, 274
correguladas por toxina PCT, 431
flagelos y, *274*
gonocócicas, 413
sexuales, 274, 295
conjugación bacteriana con, *295*
Pinocitosis, 579
Piocianina, 470, 472
Piodermia, 676
Piperacilina, 314
Pitiriasis versicolor, 548
Placa(s), 92, 105
de Peyer, 461
necróticas, 460
dental, 688
biopelícula de, *689*
recuentos en, *105*
ungueal, 547
Placentitis por *Listeria*, *369*
Plaga, 482
Plasmalema, 570
Plásmidos, 275, 295, 307
conjugativos, 295
de virulencia, 307
movilización de, 295
no conjugativos, 295
R, 296
y conjugación, 327
Plasmodios, 600
características diferenciales de especies de, **593**
Plasmodium, 591
crecimiento en el laboratorio, 595
definición, 591
falciparum, 577
fisiología, 593
malariae, 599
morfología, 591
ovale, 599
parasitología, 591
vivax, 599
Plesiomonas, 476
Pleurodinia, 173
Plexos coroideos, 716
Pneumocystis, 552, **552**, 559
ciclo vital de, 560
micología, 560
neumonía por, 560, *560*
Poiquilocitosis, 255
Polaquiuria, 445, 709
Polieno, 539, **540**
resistencia a, 542
Polimerasa, reacción en cadena de la (PCR), 468, 513
Polimerización, reacciones de, 280
Polimixina B, 319
Polineuritis aguda, 719
Polio, 36, 171
bulbar, 171
Polioma, virus del, 252
Poliomavirus, 256
enfermedad por, 256
aspectos clínicos, 257
diagnóstico, 257
epidemiología, 256
manifestaciones, 257
patogénesis, 257
virología, 256
Poliomielitis, 718
no paralítica, 171
paralítica, 111

Poliovirus, 171
aspectos clínicos, 171
epidemiología, 171
etapas de la patogénesis en el, *111*
manifestaciones, 171
patogénesis, 171
prevención, 172
Poliproteína, 99
Polisacárido(s)
capsulares purificados, 410
del antígeno O, cadenas laterales de, 272
estructura del, 273
nuclear, 272
purificados, vacunas meningocócicas de, 412
Porinas, 272, 470
Poros
exotoxina formadora de, *305*
toxinas formadoras de, 305
Portación, 75-76
Portador, 115
de infecciones, 75-76
Posaconazol, **540**
Postulados de Koch, 371
Potasio
hidróxido de (KOH), 532
pérdida de, 434
Potencia redox, 611
Potenciador de la invasión de macrófagos (Mip), 467
Poxviridae que afectan a los seres humanos, **161**
Poxvirus, 83, 161
apariencia en microscopio electrónico de un, *162*
características del grupo, 161
ciclo de replicación de los, *162*
esquema de la estructura del virión de, *161*
Prazicuantel, 589
Precipitación, método de, 61
Premunición, 582
fenómeno de, 597
Preproteínas, 283
Prevotella melaninogenica, 394
Primaquina para paludismo, 599
Priones, 83, 116-117, 259, 260-261, **260**
propiedades biológicas y físicas de los, **261**
Problema de la terminación, 100
Procariotas, 4, 267, 278
Producción viral persistente, 83
Productos
extracelulares con actividad biológica, 345
finales de las vías de fermentación, *278*
Profago, 38, 294
Profilaxis posexposición, 151
Proglótides, 580
Prontosil rubrum, 310
Propionibacterium, 8, 389, 394
Próstata, infección de la, 709
Prostatitis, 708, 709
por gonorrea, 416
Proteasa, 236
inhibidores de la, 129
Proteasoma, 25
Proteína(s)
accesoria Nef, 240
acción de los antimicrobianos sobre la síntesis de, *316*
adhesiva de alto peso molecular, 595
básica de la mielina (PBM), 122
blanco, 305
catiónicas, 22
citolítica adenoviral, 145
codificadas por el virus de la influenza A, **135**
de andamiaje, 102-103
de circunesporozoíto, 593
de envoltura viral, 88
de membrana externa, 407, 467, 493
de secreción de *Escherichia coli* (Esps), 450
de superficie de la pared de la hifa (Hwp1), 554
de superficie externa (Osps), 499
de unión a la penicilina (PBP), 281
de unión del virión, 93
del cofactor de membrana, 152
F, 345, 348
F1, 484
fágica Xis, 109
fijadoras,
de colina, 355
de fibronectina, 331, 334
de penicilina (PBP), 311, 412
formadoras de poros, 121
G, 305
inhibidores de la síntesis de, 315
integrasa (Int), 109
láctea, 57
M, 13, 344, *346*, 348
matriz (M), 83-85, 103, 151
micoplásmica citadhesina, 505
Mx, 120
nucleótida de guanina, 431
Opa, 413
gonocócicas, 413
p53, 118, 253
piloto, 96
porinas, regulación de, *288*
portadora, 31
principales de membrana externa (MOMP), 509
Rb, 118
RecA, 290
reguladoras, 286
bacterianas, *287*
reguladoras y accesorias, **240**
del VIH, funciones de, 239
retinoblastoma, 118
retrovirales, principales genes y, **237**
Rev, 240
secreción de, 281
VPg, 101
Vpr, 240
Vpu, 240
Proteinasa(s)
aspárticas, 554
producción de, 73
Proteus, 463
Protómeros, 87-88, 102
Protooncogenes, 118, 249
Protoplasto, 271
Protozoarios, 577, 579
clases de, **579**
clasificación, 579
fisiología, 579
intestinales, 607
morfología, 579
Providencia, 463
Provirus, 38, 238
Prueba(s)
automatizadas, 321
bioquímicas comunes para la identificación microbiana, 73
de aglutinación en portaobjetos, 332
de capacidad antimicrobiana, 322
de capacidad bactericida, 322
de difusión, 321, *321*
de dilución, 320
de hemaglutinación, 104
de la tuberculina, 381, *381*
de microhemaglutinación para *Treponema pallidum*, 496
de susceptibilidad mediante dilución en caldo, *321*
de Tzanck, 197
de Voges-Proskauer, 73
moleculares, 321
serológicas sifilíticas, 495
treponémicas, 496
Pseudomonas, 45
aeruginosa, 42, 470
bacteriología, 470
en fibrosis quística, *474*
enfermedad por, 471
epidemiología, 471
inmunidad, 472
lipopolisacáridos, 470
patogénesis, 471
pilosidades, 470
producción de pigmento por, *475*
y fibrosis quística, 472, *474*
aeruginosa, enfermedad por
aspectos clínicos, 472
diagnóstico, 474
manifestaciones, 472
prevención, 475
tratamiento, 474
enfermedad por
perspectiva celular, *473*
revisión general de la, **477**
y otros bacilos gramnegativos oportunistas, 470, **477**

Psitacosis, 514
Psoriasis, 547
Pulmonía por neumococo, *357*, 358
Punción venosa, 727
Punto de equilibrio viral, 116-117
Puntos de Maurer, 592
Pústula maligna, 372

Q
Qinghaosu, 588
Quemaduras, 679
Queratinocitos, 253
Queratitis, 683
Queratolíticos para dermatofitosis, 548
Quimiocinas, 22, 23, 349
  β, 119
  receptores de, 112
Quimiotaxis, 273
Quimioterapéuticos, definición de, 310
Quinina, 310, 586
  /quinidina para paludismo, 599
Quinolinas antipalúdicas, 586
Quinolonas, 318, 471
Quinonas, 587
Quinta enfermedad, 158
Quinupristina-dalfopristina, 318
Quirófano, 46
Quistes, 580
  hísticos, 601
    ingestión de, 602
Quitina, 527, 541, 542, 560

R
Rabia, 229, 230
  aspectos clínicos, 232
  diagnóstico, 232
  epidemiología, 230
  manifestaciones, 232
  patogénesis, 230
  prevención, 232
  profilaxis posexposición, 233
  profilaxis preexposición, 233
  silvestre, 230
  tratamiento, 232
  urbana, 230
  virología, 229
  virus de la, 215
    etapas clínicas de la infección por, **233**
    micrografía electrónica del, *229*
    pasos secuenciales en la patogénesis de la infección por, *231*
Radiación ionizante, 40-41
Radioinmunoensayo (RIE), 63
Reacción
  antígeno-anticuerpo, métodos para la detección de la, 61
  de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH), 375
  de Jarisch-Herxheimer, 499
  de Mazzotti, 582
  dependiente de T, 30
  en cadena de la polimerasa (PCR), 67, 247, 468, 503, 513
    aplicaciones diagnósticas de la, *60-61, 70*
  en cadena de ligasa (LCR), 513
  energética, 276
  inmunológica, efectos adversos de, 33
Reagina, 495
  plasmática rápida (RPR), 495
Reanimación de boca a boca, 412
Receptores, 93, 301
  de quimiocina, 112
  de RGD, 20
  endocitosis mediada por, 95
  Fc, 32
  oligosacáridos, 506
  tipo peaje (TLR), 20
  tipo toll, 459, 467
  virales, ejemplos de, **94**
Recombinación, 107, 290
  específica de sitio, 290, 291
  homóloga, 290
    modelo de rotura de doble cadena de la, *291*
  y variación antigénica, 291
Reconocimiento de la naturaleza ajena, 25
Recuento en placa, 104
Reemplazos, 289
Región
  fibrosa, 274
  granular, 274
  promotora, 286
Regulación alostérica, *285*
Regulones, 286
  del estrés celular, 286
Reordenamiento, 135
Reoviridae, 209
Reovirus, 96, 148, 217
Repeticiones terminales largas (RTL), 238
Replicación, 280
  de virus RNA, 106
  del DNA en las bacterias, *281*
  genómica, 99
  semiconservadora, 280
  viral, 88-89
    ciclo de, *92*, 93
    tasa de, 130
Represor, 286
Reproducción sexual
  anamorfa, 528
  teleomorfa, 528
Resistencia
  adquirida, 327
    mecanismos genéticos de la, *326*
  antimicrobiana, 320
    a *Staphylococcus aureus*, 339
    prevención, 339
  antiviral, 130
  bacteriana a los antimicrobianos, 322
  blanco alterado como mecanismo de, 322
  cromosómica, 326
  cuantificación viral en respuesta al tratamiento, 131
  definición de, 542
  desactivación enzimática como mecanismo de, 324
  epidemiología de la, 328
  exclusión como mecanismo de, 322
  fenotípica, 130
  genética de la, 326
  genotípica, 131
  intrínseca, 326
  mecanismos de la, 322
  por barrera de exclusión, *324*
  por blanco alterado, *325*
  por desactivación enzimática, *325*
  por mutación, 327
Resistente
  definición de, 310
  uso del término, 320
Respiración, 278
  fermentación y, 278
Respiradores, 45-46
Respuesta
  anamnésica, *33*
  de golpe de calor, 530
  de inflamación e inmunitarias, daños ocasionados por, 306
  improductiva, 89
  independiente de T, 31
  inflamatoria mixta, 569
  inmune a la infección, 16
  inmune mal dirigida, 306
  inmunitaria, 16
    adaptativa, 121, 537
    células y órganos de la, 18
    específica (adaptativa), 120
    inespecífica (innata), 120
    uso favorable de la, 35
  primaria, 33
  productiva o lítica, 88-89
  secundaria, 33
Reticulocitos, 593
Retroalimentación, inhibición por, *286*
Retrovirus, 97, 106, 235, 236
  ciclo de replicación viral, 236
  ciclo vital del, *237*
  de ratón, estructura de genes retrovirales de un, *239*
  estructura, 236
  ingreso viral, 236
  sucesos posteriores al ingreso viral, 238
  típico y retrovirus transformador agudo defectuoso, comparación entre, *249*
  transactivador, 119
  transductores, 118
  transformación por, 118, 248
  virología, 236
Rhabdovirus, 95, 229

Rhipicephalus sanguineus, 517
Rhizopus, 559
Rhodococcus, 391
Ribavirina, 128
Ribonucleoproteína, 275
Ribosilación de ADP (ADPR), *280*, 363
Ribosomas, 274
  eucarióticos, 316
Ribotipificación, 69,70
Rickettsia, 516
  akari, 520
  bacteriología, 516
  crecimiento y metabolismo, 516
  diagnóstico, 517
  enfermedades por, 517
  epidemiología, 517
  infecciones por, 517
  morfología y estructura, 516
  patógena, ejemplos de, **518**
  patogénesis, 517
  prowazekii, 520
  rickettsii, 517
  typhi, 520
  vasculitis por, *518*
Rickettsiosis, 517
  aspectos clínicos, 517
  exantemática, 520
Rifampicina, 280, 319
  brucelosis, 481
  tuberculosis, 382
Rimantadina, 125
Ringworm, 545
Rinitis, 694
Rinorrea, 427
Rinovirus, 146
  prevención, 146
  tratamiento, 146
Ritonavir, 129
Rizópodos, 579, 608
RNA
  de cadena única, 132
  humanos, clasificación de virus, **87**
  polimerasas, 280
    virales, 101
  pregenómico, 179
  replicación de virus, 106
  retroviral, replicación del, *238*
  transformación por medio de otros virus, 119
  viral, inhibidor de la síntesis de, 128
Roséola
  infantil, 159
  tifoídica, 460
Rotavirus, 209
  estructura de los, *210*
  humanos, infección por, 211
    aspectos clínicos, 212
    diagnóstico, 213
    epidemiología, 212
    inmunidad, 212
    manifestaciones, 212
    patogénesis, 212
    prevención, 213
    tratamiento, 213
  virología, 210
Rubéola
  aspectos clínicos, 157
  diagnóstico, 157
  epidemiología, 155
  erupción de, *157*
  infección por, 155
    congénita, 155
  inmunidad, 156
  manifestaciones, 157
  otras causas de erupciones tipo, 159
  panencefalitis progresiva posterior a la, 259
  patogénesis, 155
  patología, 156
  prevención, 157
  tratamiento, 157
  virología, 155

S
Saliva
  contagio por, 77-78
  muestras de, *700*
Salmonelosis, 459
  aspectos clínicos, 459
  manifestaciones, 459
Salmonella, 74, 456
  bacteriología, 456
  células M, 458
  de la serovariedad Typhi, 458
  diseminación metastásica con, 460
  en sangre, cultivos de, 460
  entérica, 456, 457
    gastroenteritis por, 457
  epidemiología, 457
  fruncimiento de la membrana en infección por, *458*
  gastroenteritis por, 457
  inmunidad, 458
  patogénesis, 458
  pilosidades, 457
  typhi, invasión por, *455*
  typhimurium, 456
Salpingitis, 512
Salud y enfermedad, función en la, 9
Sangre
  líquidos corporales y tejidos, 8
  y productos de la sangre, 46
Sanitización, definición de, 37
Sapovirus, 213
Saprófitos, 552
Saquinavir, 129
Sarampión, 123, 151, 152
  alemán, 157
  aspectos clínicos, 153
  complicaciones, 153
  diagnóstico, 154
  epidemiología, 152
  erupción al día cuatro de la enfermedad, *154*
  infección por, 152
  inmunidad, 153
  manifestaciones, 153
  patogénesis, 152
  prevención, 154
  tratamiento, 154
  virología, 151
Sarcoma de Kaposi, 241, 245
Secuenciación, 321
Selectinas, 21-22
Semmelweis, Ignaz, 43-44
Senos paranasales, infección de, 686
  agentes causales habituales, 686
  causas comunes de, **687**
  principios terapéuticos, 686
Sepsis, 721
Septicemia, 721
  y choque séptico, 725
Serina proteasa, 121
Serotipo O157:H7, 441
Serratia, 463
Seudohifas, 529, 553
Seudomembranas, 694
Seudópodos, 608
Seudotuberculosis, 461
Seudoviruela bovina, 165
Shigella, 74, 453
  bacteriología, 453
  boydii, 454
  dysenteriae, 454
  flexneri, 454
    invasión por, *455*
Shigelosis, 454
  antimicrobianos para, 456
  aspectos clínicos, 456
  diagnóstico, 456
  epidemiología, 454
  inmunidad, 455
  manifestaciones, 456
  patogénesis, 454
  prevención, 456
  tratamiento, 456
Sialilación de LOS, 415
SIDA, 10-11, 235, 241, 425
  complejo de demencia del, 260
  enfermedad de Epstein-Barr y pacientes con, 205
Sideróforos, 278
Sífilis, 491
  aspectos clínicos, 493
  cardiolipina, 495
  cardiovascular, 494
  congénita, 494
  diagnóstico, 495
  enfermedad asintomática, 493
  epidemiología, 492
  inmunidad, 493
  latente, 494
  manifestaciones, 493

Sífilis (*cont.*)
microscopia, 495
patogénesis, 492
por *Treponema pallidum*, 490
primaria, 493
pruebas no treponémicas, 495
pruebas serológicas, 495
pruebas treponémicas, 495, 496
revisión general de la, *492*
secundaria, 491, 493
serología de la, *495*
terciaria, 492, 494
tratamiento y prevención, 496
Sincitia, 116
Sincitio, 59
formación de, 142
Síndrome
clínico asociado con infección por adenovirus, **146**
clínico y serotipos de enterovirus comúnmente asociados, **173**
de choque por dengue (SCD), 122
de choque tóxico, 30, 338
por estreptococos (STSS), 348, 349, 351
toxina del (TSST-1), 333
de choque tóxico por estafilococos, 333
patogénesis del, *338*
de cirrosis hepática posnecrótica, 182
de emaciación, 246
de Guillain-Barré, 436
de inmunodeficiencia adquirida, 158, 235, 241, 425
aspectos clínicos, 244
deficiencia inmune, 243
diagnóstico, 246
epidemiología, 241
incidencia, 242
infección, 243
iniciación del tratamiento, 247
latencia clínica, 243
manifestaciones, 244
patogénesis, 243
prevención, 248
resistencia al tratamiento, 248
transmisión, 241
transmisión de madre a hijo, 241
tratamiento, 247
de Katayama, 582, 669
de la piel escaldada, 338
de Loeffler, 582
de neumonía en lactantes, 512
de Reye, 139, 719
de Waterhouse-Friderichsen, 411
disentérico, 456
estafilocócico de la piel escaldada, 335
en un neonato, *337*
hemolítico urémico (HUS), 451
inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), 247
linfoproliferativo, 205
pulmonar, 372
pulmonar por hantavirus (HPS), 226
casos en EUA, *227*
retroviral, 116-117
agudo, 248
septicémico, 726
sistémico, 715
Sinusitis por neumococos, 358
Sistema
de secreción de inyección, 437
tipo III, 442
inmune,
del hospedador, 259
obstaculización del, 303
inmunitario,
adquirido, desarrollo del, *27*
enfermedades virales humanas mediadas por el, **122**
flora en la preparación del, 10
inmunitario adaptativo (específico), **26**
células que participan en el, **26**
inmunológico, 60-61
clasificación serológica, 63
detección de anticuerpos, 63-64
detección de antígenos, 65
nervioso central,
infecciones persistentes del, **260**
infecciones virales persistentes del, 259
nervioso central, infecciones del, 716
agentes causales comunes, 719
métodos diagnósticos generales, 719
principios terapéuticos generales, 720
vías de infección, 716
virales agudas primarias, **717**
reticuloendotelial, 459, 567
sensor, 471
Sitios
de empaquetamiento, 102
de enlace de antígenos (Fab), 32
de unión, 109
Sobreinfección bacteriana, 153
Sondas de DNA, 66, 67-68, 570
hibridación con, *66*
Sonnei, 454
Southern, hibridación de, 66
Sporothrix, 548
schenckii, 542, 548
infección por, 535
StaphSAg, 345
Staphylococcus aureus, 270, 331, *331*, 420
bacteriología, 331
características para la identificación y subtipificación, 332
morfología y estructura, 331
pared celular de, 331
resistencia antimicrobiana a, 339
resistente a la meticilina (MRSA), 324
toxina α de, *332*
toxinas y enzimas extracelulares biológicamente activas, 332
StrepSAg, 345
Streptococcus
agalactiae, 342, 353
pneumoniae, 10, 342, 355, 356
bacteriología, 355
cultivo, 355
morfología y estructura, 355
productos extracelulares, 356
pyogenes, 342, 343
salivarius, 298
Streptomyces, 311, 387
Strongyloides, 639
ciclo vital, 639
parasitología, 639
stercolaris, 631, 639, *639*
Subunidad
δ, 280
estructural, 87-88
fijadora, 426
morfológica, 87-88
Suero
agudo, 64
convaleciente, 64
Sulbactam, 315
Sulfonamidas, 310, 319
Superantígenos (SAg), 28, 306, 333
Superinfección, 138
Superóxido, 21, 393
dismutasa, 278, 393
Supervivencia celular, 104, 286
Surfactantes, 42
Susceptible
o sensible, definición de, 310
uso del término, 320
Sustancias
antimicrobianas, 310
de espectro estrecho, 311

T
Tabes dorsal, 494, *494*
Tabiques, 529
Taenia
saginata, 581, 582, 653
solium, 655
Tanapox, 164
Taquizoíto, 601
Tasa
de mutaciones
en distintos genes virales, 130
virales, 130
de replicación viral, 130
Tax, gen, 119
Tazobactam, 315
TCR, 25-26
Tegumento, 191
Teicoplanina, 311, 315
Tejido(s)
blandos, infecciones bacterianas de, 385
linfoide, 18-19
asociado con la mucosa (MALT), 437

Telomerasa, 100
Tembladera, fibrillas asociadas a la, 261
Tenia
de la carne de cerdo, 655
enfermedad por, 656
de la carne de res, 653
enfermedad por, 654
del cerdo, ciclo vital de la, *655*
del pescado, 657
enfermedad por, 657, 658
enana, 658
estructuras de la, *654*
hística, **653**
intestinal, **653**
Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), 247
Terbinafina, 541, **540**
Terminación, soluciones al problema de la, *101*
Terminador, 286
Termociclador, 67
Testículos, 151
Tetanoespasmina, 401, 402
Tétanos, 401-402, *402*, 679
aspectos clínicos, 402
epidemiología, 402
manifestaciones, 402
patogénesis, 402, *402*
prevención, 403
tratamiento, 403
Tetraciclina, 311, 316
para *Chlamydia trachomatis*, 513
para neumonía por *Mycoplasma*, 507
para ureaplasma, 508
Tetrapéptidos, 270
TH0, 26-28
TH1, vía de, 26-28
TH2, vía de, 26-28
Ticarcilina, 314
para *Pseudomonas aeruginosa*, 474
Tifo
de los matorrales, 520
endémico, 517, 520
epidémico trasmitido por piojo, 520
grupo de enfermedades de, 520
murino, 520
Tifoidea Mallon, 458
Tigeciclina, 316
Timidina cinasa, 197
Tinción
acidorresistente, 52, *52*
con fluorocromos, 53
con hematoxilina y eosina (H&E), 568
de Dieterle, 465
de Gram, 51, *52*, 270
de estreptococos del grupo A (GAS), *342*
de *Haemophilus influenzae*, *420*
en infección por neumococo, 358
frotis con, *396*
para *Acinetobacter*, 475
para candidiasis, 556
para neumonía por *Mycoplasma*, 507
de hongos y parásitos, 53
de Wright, 568
microbiológica, tipos de, *54*
Tinea (gusano), 545
Tinta china, 565
Tiña, 531, 544, *546*
de la barba, 546
de la cabeza, 546, *547*
de las manos, 546
de los pies, 531, 546, 547
del cuerpo, 546
inguinal, 544, 546
negra, 548
ungueal, 546
versicolor, 548
Tobramicina, 316
Togavirus, 95, 155, 215
Tolnaftato, 542, **540**
para dermatofitosis, 547
Topoisomerasa de DNA, 318
Tos, 380
convulsa, 427
persistente, 427
Tos ferina, 426, 427
aspectos clínicos, 428
Bordetella pertussis causante de, 420
diagnóstico, 429
epidemiología, 427
factores de virulencia, 427
inmunidad, 428
inmunización activa contra, 429
manifestaciones, 428
patogénesis, 427
perspectiva celular, *428*
prevención, 429
regulación genética de la patogenicidad, 428
tratamiento, 429
Toxina(s)
α, 397
θ, 397
A, 403
anticuerpo contra, 404
análisis de, 707
B, 403
botulínica, 399, 401
de la difteria, acción de la, *13*
del cólera, 431
acción de la, *434*
del síndrome del choque tóxico (TSST-1), 333
diftérica (DT), 305, 363, 364
distensora citoletal, 426
enfermedad mediada por, 335
enterobacterias, 441
eritrogénica, 345
estable (ST), 445
estafilocócicas, manifestaciones provocadas por, 338
exfoliante *in vivo*, 335
formadora de poros, 305
lábiles (LT), 445
Shiga (Stx), 445, *448*
superantigénicas,
del estreptococo, 345
estafilocócicas, 333
tetánica, 401-402
tosferínica, 426
y enzimas extracelulares biológicamente activas, 332
Toxina(s) α, 332
de *Staphylococcus aureus*, 332
Toxocara, 642
canis, 642
parasitología, 642
Toxocariosis, 643
Toxoide, 364, 401-402
diftérico, 412
tetánico, inmunización activa con, 403
Toxoplasma gondii, 583, 600, *600*
ciclo vital, 601
hospedador definitivo, 601
hospedador intermedio, 602
morfología, 600
parasitología, 600
Toxoplasmosis, 579, 591, 600, *601*, 602
aspectos clínicos, 603
congénita, 603
diagnóstico, 604
diversos, 603
epidemiología, 602
hospedador con buena respuesta inmunitaria, 603
hospedador con inmunodepresión, 604
indicaciones para tratamiento de, **604**
infección congénita, 603
manifestaciones, 603
patogénesis e inmunidad, 603
prevalencia y distribución, 602
prevención, 604
transmisión, 602
tratamiento, 604
Tracoma, 509, 511, 512, *512*
ocular, 510
Traducción, 280
Transactivar, 249
Transcripción, 280
de genoma a mRNA, 97
inversa, 108, 238
viral, 97
Transcriptasa inversa, 97, 235, 236
inhibidores nucleósidos de la, 128
Transducción, 292, 293, *294*
de señal de dos componentes, sistema de, *288*
especializada, 109, 294
generalizada, 294
Transferencia de piel a piel, 78
Transferrina, 277, 410

Transformación, 117, 292
artificial, 293
bacteriana, *293*
oncogénica, 89
por medio de otros virus RNA, 119
por retrovirus, 118
por virus DNA humanos, 117
viral, 115-117
Transformador, 292
Translocación de grupo, 277
Transmisión
aérea, 47
de madre a hijo, 110
de persona a persona, 110
genital, 78
horizontal, 77
ocular, 78
por contacto, 47
por gotas, 47
sanguínea, 78
sexual,
enfermedad de, 196
infecciones de (ITS), 712
microorganismos y enfermedades de, **713**
vertical, 77, 78
de los virus, **114**
vías comunes de, **112**
zoonótica (animal a humano), 78, 110
Transpeptidación, *283*
Transpeptidasas, 281
Transporte activo, *277*
Transposasas, 291
Transposición, 291
directa, 292
replicativa, 292
simple, *293*
transposones y, 327
Transposones, 289, 291, 292
Traqueítis bacteriana, 697
Traqueobronquitis, 696
Traqueotomía, 424
Tratamiento antimicrobiano, control de laboratorio del, 320
Trematodos, 580, 662
características generales de, **663**
huevecillos de, *665*
larva de, en etapa de cercaria, *666*
Treponema, 489, 489
pallidum, 78, 270, 328, 490
bacteriología, 490
en microscopia de campo oscuro, *490*
Trichinella, 644
parasitología, 644
spiralis, 644
larva enrollada en un músculo digerido, *644*
Trichomonas vaginalis, 616, *616*
Trichophyton, 544
mentagrophytes, 530
rubrum, 546
Trichosporon cutaneum, 548
Trichuriasis, 634
Trichuris, 633
ciclo vital, 634
parasitología, 633
trichiura, 631, 633, *634*
Tricocéfalos, 631, 633
infestación por, *635*
Tricomoniasis, 579, 580, 616, 617
Trifluorotimidina, 127
Trimetoprim, 311
Trimetoprim-sulfametoxazol, 319
para brucelosis, 481
para neumocistosis, 562
para shigelosis, 456
Tripanocidas, 586
Tripanosoma africano, 625
Tripanosomiasis
africana, 625, 626
americana, 627, 629
Triquinosis, 584, 644, *645*, 646
Trismo, 402
Trofozoíto, 580, 591, 601
Trombocitopenia, 597
Tromboflebitis supurativa, 724
agentes causales de, **725**
Trombosis capilar, 452
Trompa de Eustaquio, 685
Tropismo, 112
Trypanosoma, 583
brucei, 578
cruzi, 577, 583
Tuberculina, 35, 377
prueba de la, 381, *381*
Tuberculoma, 380
Tuberculosis, 377, *379*
antimicrobianos de uso común en el tratamiento de, **382**
aspectos clínicos, 380
con resistencia extendida (XDR-TB), 382
cultivo, 381
diagnóstico de laboratorio, 381
epidemiología, 377
incidencia y distribución en todo el mundo, *378*
infección primaria, 377
inmunidad, 380
manifestaciones, 380
micobacterias que causan enfermedades similares a, 384
patogénesis, 377
prevención, 382
primaria, 380
diagnóstico, 381
reactivación de la, 380
reactivación de la (en adultos), 380
resistentes a múltiples medicamentos (MDR-TB), 382
tratamiento, 382
Tubos germinales, 552
Tularemia, 486, *487*
aspectos clínicos, 486
diagnóstico, 486
epidemiología, 486
inmunidad, 486
manifestaciones, 486
patogénesis, 486
prevención, 487
tratamiento, 487
Tumoración cefálica, 550
Tumores, 117
Turbidez, 53
Typhimurium, 459

U
Úlcera(s)
cutáneas, 676
negruzcas y leucemia, 476
de Oriente, 578
genitales, 425, 712
péptica, enfermedad por, 431
por estrés, 438
Ulceraciones genitales, causas de, **714**
Uncinarias(s), 631, 637
americana, 637
ciclo vital, 638
europea, 637
Uncinariasis, 638
Ungüento de Whitfield, 548
Ureaplasma, 508
bacterias patógenas para humanos, **506**
diagnóstico, 508
epidemiología, 508
manifestaciones, 508
tratamiento, 508
Ureasa, 437, 563
producción de, 73, 533
Uretritis, 708, 712
no gonocócica, 508, 511
por *Mycoplasma genitalium*, 508
Urgencia, 709
Urocultivo, 710
Uveítis, 683

V
v-*myc*, 119
Vaccinia, *162*, 164
Vacuna(s), 36
acelulares, 430
antimeningocócica conjugada tetravalente (MCV4), 412
antipoliomielítica,
inactivada (VPI), 172
oral (VPO), 172
conjugada contra neumococo (PCV), 359
contra paludismo, 600
de bacilo Calmette-Guérin (BCG), 381
de influenza con virus vivos atenuados (LAIV), 140

de sarampión, rubéola y varicela (MMRV), 151
inactivada (*Salk*), 172
meningocócicas de polisacáridos purificados, 412
oral de poliovirus (VOP), 115
polisacárida neumocócica (PPV), 359
virales con virus muertos, 139
Vacuola endocítica, 458
Vaginitis, 714
Vaginosis bacteriana, 714
Valaciclovir, 127
para enfermedad por herpes simple, 197
Válvulas cardiacas, cirugía de reemplazo de, 678
Vancomicina, 311, 315
resistente a enterococos, 360
Variación antigénica, 304, *304*, 413
gonocócica, *414*
Varicela primaria, *199*
Varicela zóster, enfermedad por, 198
aspectos clínicos, 199
diagnóstico, 200
epidemiología, 198
inmunidad, 199
manifestaciones, 199
patogénesis, 198
prevención, 200
tratamiento, 200
varicela, 199
Variola, 162
aspectos clínicos, 163
diagnóstico, 163
manifestaciones, 163
patogénesis, 163
prevención,163
virología, 162
Vasculitis por *Rickettsia*, *518*
Veillonella, 394
Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), 495
Verrugas, 254
cutáneas, 254
no genitales, 253
genitales, 712
peruanas, 522
Vesícula endosómica, 95-96
Vía(s)
gastrointestinales, flora microbiana en, 8
genitourinarias, flora microbiana en, 9
respiratorias,
contagio por, 77
flora microbiana en, 8-9
infección de, 694
respiratorias altas, infección de, 694
agentes causales comunes, 695
principios terapéuticos generales, 696
respiratorias bajas, infección de, 698
agentes causales comunes, 699
respiratorias medias, infección de, 696
agentes causales comunes, 697
secretoria general (GSP), 283, *284*
urinarias (IVU), infección de, 257, 441, 445, 708
epidemiología, 445
estudio microscópico, 710
obtención de la muestra, 709
patogenia, 448
por *Escherichia coli*, *449*
pruebas de detección químicas, 710
Vibrio, 431
características de, **432**
características de las especies menos comunes de, **1108**
cholerae, 431, 431, *432*
bacteriología, 431
desarrollo y estructura, 431
parahaemolyticus, 435
vulnificus, 435
VIH
clades y distribución geográfica del, 242
estructura de la partícula de, *236*
funciones de proteínas reguladoras y accesorias de, 239
inhibidores del, 128
VIH-1, 235, *237*
VIH-2, 235
Viremia
primaria, 111
secundaria, 111
Virión(es), 83
del coronavirus, estructura del, *147*
dibujo esquemático de dos tipos básicos de, *85*
hemaglutinantes, 59
progenie, 83
proteínas de unión del, 93
Virocinas, 115
Viroides, 83
Viropexis, 95-96, *96*, 112-113, 167, 176
Virorreceptores, 115
Viruela, 11, 162
bovina, 165
de los simios, 164
fulminante, 163
loca, 198, 199
Virulencia, 10, 78-79, 110
definición de, 298
y citopatogenicidad, 113-115
Virus, 4
aislamiento e identificación de, 58-59
animales, 83
arquitectura cilíndrica (helicoidal), 86
BK (BKV), 256
candidatos, 214
citopático, *60*
clasificación de los, 88
con cápside desnuda, 83-85
ensamblaje de, 101
con envoltura, *90*
con nucleocápside, ensamblaje de, 101
con simetría,
cúbica, 87
helicoidal, 102
icosaédrica o cúbica, 102
cuantificación de, 104
cultivo y análisis de los, 91
de California, 223
de Epstein-Barr, 59, 203
anticuerpos específicos contra el, **206**
virología, 203
de Hendra, 227
de inmunodeficiencia humana (VIH), 59, 235
de la coriomeningitis linfocítica, 225
de la estomatitis vesicular, 227
de la hepatitis,
A (VHA), 175
C (HCV), 119
de la influenza, reordenamiento de cepas del, *108*
de la leucemia linfotrópica humana (HTLV), 249
diagnóstico, 250
epidemiología, 250
manifestaciones, 250
patogénesis, 250
prevención, 250
transmisión, 250
tratamiento, 250
virología, 249
de la rabia, 215
de las diarreas, 209
de linfocitos T, 249
de Marburgo, 218, 225
de Powassan, 223
de vaccinia, 14
de varicela zóster (VZV), 198
virología, 198
del Ébola, 225
del mosaico del tabaco, 102
ensamblaje del, *102*
del Nilo occidental en EUA, actividad del, *222*
del papiloma, 252
características del, **252**
enfermedad por, 253
humano, micrografía electrónica de partículas del, *253*
virología, 252
del papiloma, enfermedad por
aspectos clínicos, 254
diagnóstico, 255
epidemiología, 253
manifestaciones, 254
patogénesis, 254
prevención, 255
tratamiento, 255
del polioma, 252
características del, **252**
del sarcoma de Rous, 118

Virus (*cont*)
DNA, 99
humanos, clasificación de, **91**
y RNA humanos, oncogenicidad de, **118**
entéricos, 78
estructura de los, 83
estructura genómica, 85-86
hijos, 83
humanos, 83, 103
animales representativos, *86*
con cápside desnuda, 95-96
con envoltura, 94-95
identificación viral, 60
inmunopatología inducida por, 122
JC (JCV), 256, *257*, 260
respiratorios entéricos huérfanos, 148
linfotrópico T humano, 235, 249
líticos o virulentos, 89
naturaleza de los, 83
neutralización del, 121
núcleo del, 85-86
oncogénicos, 117
patógenos humanos, periodos de incubación de, **114**
penetración, entrada y denudación, 94
RNA, 101
de origen zoonótico, 224
humanos, 98
humanos, clasificación de, **87**
humanos no clasificados, **91**
sincitial respiratorio, 116, 142
aspectos clínicos, 143
diagnóstico, 144
enfermedad por, 142
epidemiología, 142
inmunidad, 143
manifestaciones, 143
patogénesis, 142
prevención, 144
tratamiento, 144
virología, 142
tamaño virión, 83
temperados, 90
transformadores agudos, 119, 248
transmitidos por artrópodos, 215
vaccinia, 163
vegetales, 83
virulentos, 113-115
Visna, 235
vivos atenuados, propiedades de la vacuna de varicela de, **200**
y microbios, comparación entre el tamaño de, *84*
zoonóticos,
no artrópodos, 215
virología, 215
Vivíparos, 580
Voriconazol, 541, **540**
para aspergilosis, 559
para blastomicosis, 570

W
Western blot, 65, 246
detección de anticuerpos contra VIH-1 por, *247*
Wuchereria, 647
bancrofti, 578
microfilaria en frotis de sangre, *647*

X
Xenodiagnóstico, 629
Xenopsylla cheopis, 482, 520
Xerostomía, 692

Y
Yabapox, 164
Yatapoxvirus, 164
Yersinia, 461
aspectos clínicos, 462
bacteriología, 461
enfermedades por, 461
enterocolitica, 461
enteropatógena, 461
epidemiología, 461
infecciones por, 462
patogénesis, 461
pestis, 10, 298, 329, 461, 482
bacteriología, 482
pseudotuberculosis, 461
Yodo, 42
huevos de parásitos teñidos con, *55*
Yodóforos, 42
Yoduro de potasio, **540**, 542
Yops, 461, 484

Z
Zalcitabina, 129
Zanamivir, 125
para influenza, 140
Zigomicetos, **552**, 559
Zigomicosis, 559, *559*
Zigosporas, 528
Zona fruncida, 458
Zoonosis bacterianas, 479
Zygomycota, 530